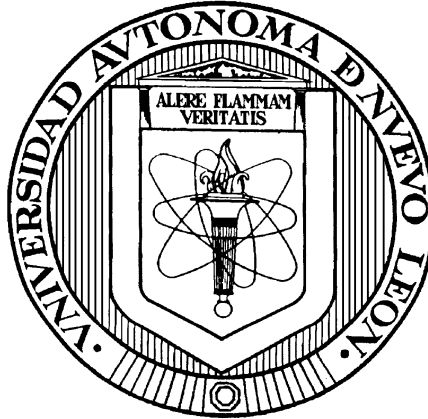


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**“EVALUACIÓN DEL INCREMENTO CORREGIDO DE LA CUENTA
PLAQUETARIA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
HEMATOLÓGICAS TRANSFUNDIDOS CON PLAQUETAS
OBTENIDAS POR AFÉRESIS”**

POR

Q.C.B. KARINA ELIZABETH VÁZQUEZ HERNÁNDEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA**

AGOSTO, 2016

**“EVALUACIÓN DEL INCREMENTO CORREGIDO DE LA CUENTA
PLAQUETARIA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
HEMATOLÓGICAS TRANSFUNDIDOS CON PLAQUETAS OBTENIDAS
POR AFÉRESIS”**

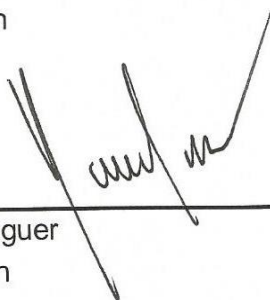
Aprobación de la Tesis:



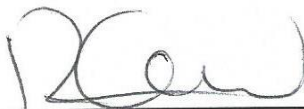
Dr. med. José Carlos Jaime Pérez
Director de Tesis



Dr. Luis Javier Marfil Rivera
Miembro de la comisión



Dr. David Gómez Almaguer
Miembro de la comisión



Dr. med. Raquel Garza Guajardo
Subdirectora de Estudios de posgrado

**“EVALUACIÓN DEL INCREMENTO CORREGIDO DE LA CUENTA
PLAQUETARIA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
HEMATOLÓGICAS TRANSFUNDIDOS CON PLAQUETAS OBTENIDAS
POR AFÉRESIS”**

Presentado por: Q.C.B. Karina Elizabeth Vázquez Hernández

Este trabajo se realizó en el Servicio de Hematología del departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario, Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección del Dr. En medicina. José Carlos Jaime Pérez.

Dr. med. José Carlos Jaime Pérez
Director de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A René López por su apoyo incondicional.

A mis padres y hermanos por su apoyo.

Dr. José Carlos Jaime Pérez.

Q.C.B. E.H. Rosario Salazar Riojas.

Q.C.B. E.H. Verónica Campos Cartagena.

M.C.E Ma. Oralia Trejo Zamora.

Dr. Luis Javier Marfil Rivera.

Dr. David Gómez Almaguer.

A todo el servicio de Hematología.

DEDICATORIA

Para Karina Alexandra

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Evaluación de la transfusión.....	1
1.2 Plaquetas: función y estructura.....	7
1.3 Métodos de obtención de plaquetas.....	8
1.4 Indicaciones para la transfusión de plaquetas.....	13
1.4.1 Indicaciones profilácticas.....	13
1.4.2 Indicaciones terapéuticas.....	15
2. JUSTIFICACIÓN.....	23
3. HIPÓTESIS.....	24
4. OBJETIVOS.....	25
4.1 Objetivo general.....	25
4.2 Objetivos particulares.....	25
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
5.1 Fórmulas utilizadas.....	27
5.1.1 Cálculo de la dosis de plaquetas.....	28
5.1.2 Cálculo del número de plaquetas contenidas en la bolsa de aféresis.....	28
5.1.3 Incremento del recuento corregido.....	29
5.1.4 Incremento de plaquetas.....	29
5.1.5 Porcentaje de recuperación plaquetaria.....	30
5.1.6 Incremento porcentual.....	30
5.1.7 Porcentaje de incremento plaquetario.....	31

5.2 Análisis estadístico.....	32
6. RESULTADOS.....	33
6.1 Factores clínicos y su influencia a las 24 horas en la transfusión plaquetaria.....	40
6.2 Análisis por medio de regresión logística de la influencia de los de los factores clínicos sobre los incrementos en cada fórmula utilizada para evaluar la transfusión a las 24 horas.....	43
6.3 Validación de fórmulas utilizadas.....	46
7. DISCUSIÓN.....	52
8. CONCLUSIÓN.....	58
9. PERSPECTIVAS.....	59
10. BIBLIOGRAFÍA.....	60
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	65

LISTA DE TABLAS

TABLA		PÁGINA
1	Escala de la OMS para la definición de la severidad de la hemorragia.	17
2	Indicaciones terapéuticas para la transfusión de concentrados plaquetarios.	18
3	Indicaciones profilácticas para la transfusión de concentrados plaquetario.	19
4	Características biométricas de los receptores.	33
5	Frecuencia y porcentaje de enfermedades hematológicas.	34
6	Parámetros de los receptores una hora después de la transfusión.	35
7	Parámetros de los receptores 24 horas después de la transfusión.	35
8	Respuesta de los receptores a la transfusión.	36
9	Relación del tiempo de almacenamiento de las plaquetas con el incremento plaquetario.	37
10	Diagnósticos hematológicos de los receptores y la respuesta una hora después de la transfusión.	37
11	Diagnósticos hematológicos de los receptores y la respuesta 24 horas después de la transfusión.	38
12	Comparación de las enfermedades malignas y benignas una hora después de la transfusión.	39
13	Comparación de las enfermedades malignas y benignas 24 horas después de la transfusión.	39

14	Efecto de la incompatibilidad ABO en el incremento plaquetario.	40
15	Lista de los factores clínicos analizados con las distintas fórmulas y su influencia en el proceso de la transfusión.	42-43
16	Análisis por medio de regresión logística de los factores clínicos que aumentan el riesgo de fracaso en la transfusión plaquetaria con respecto a la fórmula de incremento corregido de la cuenta plaquetaria.	44
17	Análisis por medio de regresión logística de los factores clínicos que aumentan el riesgo de fracaso en la transfusión plaquetaria con respecto a la fórmula de incremento plaquetario.	45
18	Análisis por medio de regresión logística de los factores clínicos que aumentan el riesgo de fracaso en la transfusión plaquetaria con respecto a la fórmula de porcentaje de recuperación plaquetaria.	45
19	Análisis por medio de regresión logística de los factores clínicos que aumentan el riesgo de fracaso en la transfusión plaquetaria con respecto a la fórmula de incremento porcentual.	46
20	Parámetros derivados del análisis ROC (receiver operating characteristic)	51

LISTA DE FIGURAS

FIGURA		PÁGINA
1	Separador de flujo continuo.	9
2	Sistema de separación de los componentes sanguíneos.	10
3	Curva ROC de la fórmula porcentaje de recuperación plaquetaria una hora después de la transfusión.	47
4	Curva ROC de la fórmula porcentaje de recuperación plaquetaria 24 horas después de la transfusión.	47
5	Curva ROC de la fórmula incremento porcentual una hora después de la transfusión.	48
6	Curva ROC de la fórmula incremento porcentual 24 horas después de la transfusión.	49
7	Curva ROC de la fórmula incremento plaquetario una hora después de la transfusión.	50
8	Curva ROC de la fórmula incremento plaquetario 24 horas después de la transfusión.	51

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organización Mundial de la Salud
LRS	Del inglés Leukocyte reduction system, sistema de reducción de leucocitos
HLA	Del inglés Human leukocyte antigen, antígenos leucocitarios humanos
VST	Volumen sanguíneo total
BH	Biometría hemática
VSP	Volumen sanguíneo procesado
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
IgG	Inmunoglobulina G
CCI	Del inglés Corrected Count Increment, incremento del recuento corregido
PPR	Del inglés percent platelet recovery, porcentaje de recuperación plaquetaria
INC	Del inglés percentage increment, Incremento porcentual
PI	Del inglés platelet increment, incremento plaquetario
PPI	Del inglés percent platelet increment, porcentaje de incremento plaquetario
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mieloblástica aguda

LNH	Linfoma no Hodgkin
LH	Linfoma de Hodgkin
AA	Anemia aplásica
LGC	Leucemia granulocítica crónica
LMMC	Leucemia mielomonocítica crónica
SMD	Síndrome mielodisplásico
MM	Mieloma múltiple
LLC	Leucemia linfocítica crónica
IMC	Índice de masa corporal
ASC	Área de superficie corporal
ROC	Del inglés receiver operating characteristic, característica operativa del receptor

LISTA DE SÍMBOLOS

μL	Microlitro
mL	Mililitro
L	Litro
%	Porcentaje
Kg	Kilogramo
cm	Centímetro
m²	Metro cuadrado

RESUMEN

Q.C.B. Karina Elizabeth Vázquez Hernández Fecha de graduación: Agosto 2016

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Título del estudio: **“EVALUACIÓN DEL INCREMENTO CORREGIDO DE LA CUENTA PLAQUETARIA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS TRANSFUNDIDOS CON PLAQUETAS OBTENIDAS POR AFÉRESIS”**

Número de páginas: 65

Candidato para el grado de Maestría en Laboratorio de Hematología

Área de estudio: Laboratorio de Hematología

“Propósito y método del estudio”: la respuesta a la transfusión plaquetaria puede evaluarse por varias fórmulas matemáticas, el incremento corregido de la cuenta plaquetaria (CCI, en inglés) es la más utilizada. Las variables clínicas influyen en este incremento. Evaluamos la respuesta según estas fórmulas en pacientes con enfermedades hematológicas benignas y malignas y validamos las diferentes fórmulas con respecto al CCI. Se estudiaron 142 transfusiones obtenidas por plaquetoféresis en 84 pacientes. Se consideró exitosa la transfusión si el CCI a la hora fue $\geq 7,500/\mu\text{L}$ y a las 24 horas $\geq 4,500/\mu\text{L}$. Se utilizó regresión logística binaria para evaluar la razón de momios de cada variable, T de Student para comparación de medias y análisis ROC para determinar sensibilidad y especificidad de cada fórmula.

“Contribuciones y Conclusiones”: 142 transfusiones, 34(23.94%) contaban con biometría hemática completa a la hora y el 100% a las 24 horas. La mediana de CCI fue 17,550/ μL a la hora y 10,533/ μL a las 24 horas, con una tasa de éxito del 94.1% y 73.20%, respectivamente. Catorce (9.85%) pacientes sépticos al momento de la transfusión tuvieron un riesgo 9.198 veces mayor de no alcanzar el incremento esperado a las 24 horas. Una sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC $\geq 90\%$ fue encontrada al comparar las 4 fórmulas. Se documentó una alta concordancia en sensibilidad y especificidad entre las fórmulas utilizadas, sugiriendo su uso intercambiable. La sepsis fue el principal factor clínico relacionado a un alto riesgo de transfusión no exitosa.

Dr. med. José Carlos Jaime Pérez
Director de Tesis

1. Introducción

La transfusión de plaquetas es la segunda indicación más frecuente en los pacientes hematológicos, después de la del paquete globular o concentrado de eritrocitos, ya que ha reducido las muertes asociadas a trombocitopenia, consecuencia de los intensos tratamientos de quimioterapia y/o trasplantes de células hematoprogenitoras a los cuales son sometidos.^[1-3]

Cada concentrado plaquetario debe contener 6×10^{10} plaquetas, mientras que un concentrado obtenido por aféresis debe tener al menos 3×10^{11} ^[4] y en teoría aumenta la cuenta plaquetaria de un paciente de 70 Kg de 40,000 a 60,000 plaquetas/ μL . Se estima que del total de plaquetas transfundidas, solo un $60 \pm 15\%$ pasan a la circulación y un 30-35%, son secuestradas por el bazo, esto en condiciones normales, sin embargo existen diversas patologías que disminuyen la respuesta a la transfusión. ^[5]

1.1 Evaluación de la transfusión de plaquetas:

La respuesta a la transfusión debe ser medida mediante el incremento en la cuenta plaquetaria y con ayuda de otras fórmulas, ya que como se mencionó anteriormente existe la posibilidad del estado refractario que se define como la falta de incremento en el número de plaquetas asociado o no a la presencia de anticuerpos anti-plaquetarios.

Al evaluar la transfusión tenemos que tener en cuenta dos mediciones: la *recuperación plaquetaria* y la *supervivencia plaquetaria*, la primera es la que medimos dentro de los primeros 10 minutos hasta los 60

minutos, y la segunda dentro de las 18 a 24 horas después de la transfusión.^[6]

Las causas que lo originan son muy variadas y se han clasificado de la siguiente manera: dependientes del paciente, inmunológicas y no inmunológicas, y dependientes del producto transfundido.

Factores inmunológicos: Cuando se presenta poco o nada incremento dentro de la primera hora post-transfusión.^[6]

a) Anticuerpos contra antígenos leucocitarios humanos: existe una destrucción de las plaquetas por sensibilización previa contra antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés) presentes en los productos transfundidos o durante el embarazo.^[7] La aloinmunización contra antígenos HLA es más común que la aloinmunización contra antígenos HPA. Kickler et al, realizaron un estudio en 293 pacientes trombocitopénicos y multitransfundidos, de los cuales el 23% presentaba anticuerpos anti-HLA y solo un 2% anticuerpos anti-HPA.^[8] El anticuerpo que se ha descrito, principalmente es del tipo IgG y contra los HLA A y B,^[9] puede ser detectado entre las semanas 6 y 8 desde que se iniciaron las transfusiones.^[10] A pesar de tener exposiciones repetidas a hemoderivados, muchos pacientes, llamados no respondedores, nunca formarán anticuerpos.^[11] La prevalencia de anticuerpos anti-HLA es mayor en mujeres embarazadas (transfundidas y no transfundidas), que en hombres y mujeres nulíparas. Resaltando la importancia del embarazo como el mayor factor de aloinmunización.^[7]

b) Anticuerpos anti-HPA: aproximadamente el 10% de los pacientes refractarios a la transfusión a causa de anticuerpos anti-HLA desarrollará también anticuerpos anti-HPA. Siendo los más comunes los HPA-1b, -5b y -2b.^[12]

c) Anticuerpos contra eritrocitos: Cuando se transfunden componentes incompatibles se incrementan los títulos de isohemaglutininas en los pacientes, ocasionando en transfusiones posteriores menores incrementos en la cuenta plaquetaria.^[13]

Factores no inmunológicos: cuando no existe el incremento esperado a las 24 horas y puede deberse a los siguientes factores:

a) Sepsis/CID: durante la sepsis, hay una activación sistémica de la respuesta inmune debido a la liberación de altos niveles de PAMPS (Patrones moleculares asociados a patógenos) provenientes de la invasión de microorganismos y / o tejido celular dañado, lo que conduce a la sobre estimulación de las células inmunes. Como resultado, la sepsis es acompañada por una respuesta de citocinas marcadamente desequilibrada (lo que se conoce como "tormenta de citoquinas"), convirtiéndose en una excesiva inflamación perjudicial.^[14] Las células endoteliales (CE) responden a la citocinas liberadas por los leucocitos activados y aparte éstas liberar citocinas, además las CE son capaces de expresar moléculas de adhesión y factores de crecimiento que no solo promueven aún más la respuesta inflamatoria sino que también afectan la coagulación.^[15] Este medio inflamatorio altera la regulación de la expresión del factor tisular que se encuentra en los monocitos-macrófagos y CE. En resumen durante la

inflamación las CE producen citocinas que median la activación de la coagulación. Hay una agregación plaquetaria incrementada que facilita la activación de la coagulación y una disminución en la regulación de los anticoagulantes naturales amplificando la respuesta coagulante. Además las CE disminuye la producción de óxido nítrico incrementando el estrés oxidativo.^[15]

b) Hipotensión: se ha relacionado un conteo bajo de plaquetas con la hipotensión.

c) Esplenomegalia: es una de las causas de una pobre respuesta a la transfusión. Recordemos que el bazo secuestra 1/3 de las plaquetas transfundidas y el resto pasa a circulación, esto toma alrededor de 8 a 9 minutos. Un estudio realizado en pacientes con esplenomegalia el porcentaje de recuperación plaquetaria fue de un 23%, en sujetos sanos entre un 50-80% y en pacientes con esplenectomía del 80-100%^[16]

d) Trasplante de células hematoprogenitoras: Se ha relacionado con bajos incrementos post-transfusionales debido al daño endotelial que se presenta durante los regímenes de acondicionamiento.^[17] Balduini reporta en una población pediátrica que el 52% de las transfusiones de plaquetas presentaron un $CCI < 5000 \times 10^9/L$ en el período trombocitopénico posterior al trasplante de células hematoprogenitoras.^[18]

e) Enfermedad injerto contra huésped (EICH): es un factor de riesgo para desarrollar refractariedad plaquetaria en los pacientes que han sido sometidos a un trasplante de células hematoprogenitoras.^[19]

f) Fármacos: como la anfotericina B que lesiona la membrana de la plaqueta alterando su estructura y función.^[20] Existe evidencia de que la

vancomicina puede causar trombocitopenia y por consiguiente un bajo incremento post-transfusión, el mecanismo que se ha descrito es que existen anticuerpos que se unen a epítomos específicos en la superficie plaquetaria (Glicoproteínas GP IIb-III) solo en la presencia de vancomicina.^[21]

Producto transfundido:

a) Leucorreducción: La leucorreducción trae consigo la disminución de reacciones febriles no hemolíticas relacionadas a la transfusión, transmisión de citomegalovirus y la formación de anticuerpos anti-HLA.^[22] El concepto de leucorreducción es definido por la Norma Oficial Mexicana 253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos, como el procedimiento por el cual se disminuye hasta un logaritmo los leucocitos de algún componente celular de la sangre y que puede lograrse con los métodos actuales de fraccionamiento.^[23] Existen otros términos en la literatura para referirse a la leucorreducción tales como: leucodepleción, leucofiltración o desleucozitación, sin embargo significan lo mismo.^[24] La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés, Food Drug Administration) establece que una unidad leucorreducida es aquella que posee $<5 \times 10^6$ por unidad en un producto sencillo,^[25] mientras que en la Unión Europea es aquella que posee $<1 \times 10^6$ por unidad.^[26] En México se acepta que en el 90% de las unidades recolectadas por aféresis los leucocitos residuales deberán ser menores que $<1 \times 10^6$ por unidad.

b) Compatibilidad ABO: Se sabe que la compatibilidad ABO está asociada a un mayor aumento en la cuenta plaquetaria^[27] y en un mayor

incremento corregido de la cuenta plaquetaria (CCI).^[28] Las plaquetas poseen en su superficie los antígenos A y B en cantidades variables así como los individuos poseen anticuerpos naturales contra estos antígenos, las isohemaglutininas, que pueden reaccionar y ocasionar una destrucción de las plaquetas.^[29, 30] La incompatibilidad se puede clasificar en mayor y menor, la primera, cuando el donador de plaquetas contiene antígenos incompatibles con las isohemaglutininas presentes en el plasma del receptor, por ejemplo: donador grupo A o B con un receptor grupo O y la segunda, cuando el plasma del donador contiene isohemaglutininas incompatibles con los antígenos del receptor, por ejemplo un donador grupo O con un receptor grupo A o B.^[31]

c) **Número de plaquetas** contenidas en la bolsa: depende de variables específicas del donador y del tipo de separador utilizado. Esto se discutirán más adelante.

d) **Viabilidad, edad y lesión de almacenamiento plaquetario.** La viabilidad es usualmente investigada con el conteo plaquetario inmediato a la transfusión. El tiempo de almacenaje de las plaquetas tiene una correlación inversa con los incrementos post-transfusión, es decir, entre más nuevo o fresco sea el producto mayores incrementos se obtendrán.^[1] En la lesión de almacenamiento se altera la estructura, el metabolismo y la función hemostática de las plaquetas.^[32-34] Como resultado existe una desgranulación de las plaquetas, expresión de p-selectina, cambios conformacionales en los receptores GPIb-IX-V y GPIIb/IIIa, los cuales son signos de activación plaquetaria.^[35]

1.2 Plaquetas: función y estructura

Las plaquetas tienen como función la prevenir y detener la pérdida de sangre del torrente circulatorio, ya que se adhieren a la superficie interna de la pared de los vasos sanguíneos lesionados y ocluyen el defecto de la pared vascular, liberando agentes coagulantes que conducen a la formación local de trombina que ayuda a formar un coágulo, el primer paso en la cicatrización de una herida.

Fueron descubiertas por Bizzozzero en 1882 y redescubiertas en los 60's.^[36] Son consideradas fragmentos celulares de forma elipsoidal, formadas en la médula ósea por sus precursores, los megacariocitos los cuales representan del 0.02-0.05% de las células nucleadas en la médula ósea. Cada megacariocito se fragmenta entre 2000 y 3000 plaquetas. Miden $3.6 \times 0.7 \mu\text{m}$ y no poseen núcleo. Los valores normales son de 150-400,000/ μL . En promedio por día se consumen entre $7-10 \times 10^9/\text{L}$ y aproximadamente cada segundo se producen 2×10^6 y por día 1×10^{11} plaquetas. La vida media de las plaquetas es de 7 a 10 días y son destruidas por el bazo.^[37-39]

En condiciones fisiológicas, las plaquetas circulan en forma no activa y expresan en su superficie unas moléculas que, en estado activado, van a facilitar su interacción con otras plaquetas y otras células de su entorno. Además, éstas contienen diferentes tipos de gránulos (fundamentalmente gránulos densos, gránulos α y lisosomas) que al ser activadas liberan diferentes factores almacenados en ellos y que a su vez estimulan más la actividad de la propia plaqueta. Estos factores tienen también efectos biológicos sobre otras células del entorno plaquetario.^[37]

La nomenclatura de los antígenos plaquetarios humanos fue adoptada en 1990 y revisada en 2003, a la fecha se conocen 24 aloantígenos diferentes, agrupados en seis sistemas designados como (HPA -1,-2,-3,-4,-5 y -15).^[12]

1.3 Métodos de obtención de plaquetas

Existen varias formas de obtener plaquetas, uno es con el método convencional, a partir de sangre total y realizando dos centrifugaciones a diferentes velocidades, la primera para obtener el plasma rico en plaquetas y la segunda que produce el concentrado plaquetario estándar; otro método es mediante separadores celulares o máquinas de aféresis.^[40] La palabra aféresis proviene del vocablo griego “αφαίρεσις” (aphaíresis= quitar, separar) los componentes de la sangre son removidos o separados de manera selectiva y los demás son devueltos al donador. El desarrollo de las máquinas de aféresis ha permitido la obtención de componentes sanguíneos de alta pureza, volúmenes consistentes y dosis predecibles, el uso de estos equipos ha incrementado rápidamente. El reporte del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos del 2011, el número de plaquetas recolectadas por aféresis aumentó un 18.1% de 2008 a 2011 y las transfusiones de plaquetas por aféresis aumentó un 11.9% que en este último año el 91.1% de las plaquetas recolectadas fueron por aféresis.^[41]

El primer modelo de separador celular de flujo continuo fue desarrollado a principios de la década de los 60 en el Centro Nacional del Cáncer (NCI) en Bethesda, en éste se obtenían los productos mediante la doble punción del donador (una vía de extracción y una de retorno), mientras

que los separadores de flujo discontinuo o intermitente obtienen los productos mediante una sola punción, donde la entrada y la salida ocurre a diferentes tiempos. Ambos métodos utilizan como base la centrifugación.

La duración del procedimiento es variable, entre 60 y 120 minutos, durante ese tiempo el donante permanece conectado al equipo, recostado en un sillón especialmente adaptado para su comodidad, vigilado por un médico o enfermera y bajo un ambiente y temperatura agradables (Ver figura 1).

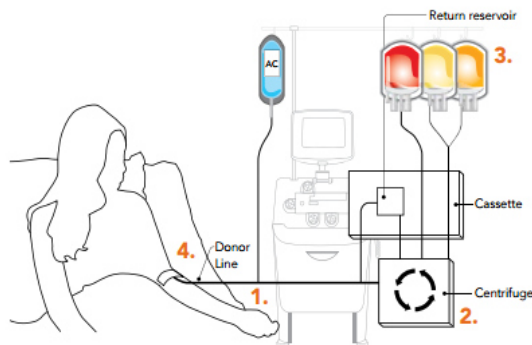


Figura 1.- -Separador de flujo continuo.

1. La sangre total se extrae del donante anticoagulada y es dirigida a la centrífuga; 2. Se separa en todos sus componentes; 3. Los componentes deseados son colectados; 4. Los componentes restantes se devuelven al donante.

La máquina de aféresis, con la que se cuenta en este laboratorio, es de flujo continuo y posee 5 bombas, detector de aire, dos sensores de presión, pantalla táctil, sensor de línea y la centrífuga. La sangre total anticoagulada fluye en una sola dirección y en contra de las manecillas del reloj, es centrifugada y las plaquetas separadas en base a su gravedad específica (1.030g/mL), pasando a través de un sistema de leucorreducción (LRS, Leukocyte Reduction System por sus siglas en inglés) para después ser almacenadas en la bolsa de recolección final, mientras que los demás

componentes retornan al donante a través de la misma línea. (Ver figura 2).^[42]

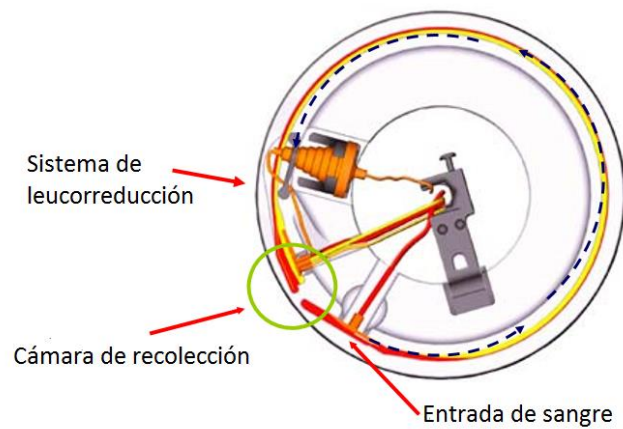


Figura 2. Sistema de separación de los componentes sanguíneos.

Ventajas en el uso de aféresis plaquetarias

- La gran cantidad de plaquetas que se pueden obtener de un solo donador, aproximadamente de 4 a 8 concentrados plaquetarios^[43] y la posibilidad de volver a donar después de 48 horas,^[23] por lo que el receptor está menos expuesto a transfusiones de múltiples donadores.
- Posee un sistema de reducción de leucocitos (LRS) por lo que es considerado un componente leucorreducido ($<1.0 \times 10^6$ por unidad),^[23] con esto se disminuye la transmisión de enfermedades, la acumulación de mediadores inflamatorios liberados por los mismos y la aloinmunización contra antígenos HLA.^[22]

La cantidad de plaquetas obtenidas dependen principalmente de variables específicas del donador^[44-47] y del tipo de separador celular utilizado.^[48]

Guerrero-Rivera, et al. Utilizando un separador celular CS-3000, Fenwal-Baxter, Incluyeron en su estudio 210 donadores de plaquetas, de los cuales 184 eran hombres y 26 mujeres, su conclusión fue que la cuenta plaquetaria seguido de la Hemoglobina, son los principales indicadores del rendimiento plaquetario y que la Hemoglobina presentaba una correlación inversa, es decir, que un valor bajo de Hemoglobina se relacionaba con rendimientos plaquetarios más altos.^[47]

Das y cols. Estudiaron 61 procedimientos de aféresis (57 hombres y 4 mujeres), con un separador de flujo intermitente o discontinuo (MCS3p, Hemonetics), concluyendo que la cuenta plaquetaria muestra una correlación directa con el rendimiento plaquetario y que la Hemoglobina no presenta una correlación significativa.^[45]

Chaudhary y colaboradores, analizaron 94 procedimientos de aféresis (87 hombres y 7 mujeres) utilizando un separador celular de flujo continuo (CS3000, Baxter Healthcare), sus resultados fueron que la cuenta plaquetaria pre-donación mostraba una correlación directa con el rendimiento plaquetario, mientras que la hemoglobina, el género y peso no mostraban correlación.^[46]

Woodall et al. En un modelo teórico, analizaron 1442 procedimientos (264 donadores en total, 153 hombres y 111 mujeres) en el separador celular Fenwal Amicus, utilizando un algoritmo de árboles de clasificación y regresión muestran que los principales factores predictivos para producir un doble producto son la cuenta plaquetaria mayor a $216 \times 10^3/\mu\text{L}$, peso $>75.7\text{kg}$ y el sexo femenino, sin embargo añaden que a cierto número de plaquetas (dato no mencionado), el sexo masculino tiende a tener rendimientos

plaquetarios mayores que los del sexo femenino, debido a la diferencia de pesos y volumen sanguíneo total que existen entre ambos. ^[44]

Es importante asegurar que el producto obtenido cumpla con las condiciones de calidad establecidas por la NOM-253-SSA1-2012, “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”.

^[23] A todas las unidades recolectadas se les realiza el control de calidad: inspección visual de la unidad, peso de la unidad y cálculo de volumen, medición del pH, cultivo microbiológico, conteo de plaquetas en analizador hematológico y cálculo del rendimiento y conteo de leucocitos en cámara de Nageotte.

El uso de separadores automatizados es muy útil, por las ventajas descritas anteriormente sin embargo, se ha demostrado que el uso de estos provocan cambios en las plaquetas, debido al tipo de separación que utilizan y el tiempo de contacto de las plaquetas unas con otras y con la superficie de la bolsa al momento de su recolección^[40], como: activación del receptor de fibrinógeno, aumento de tamaño de los agregados plaquetarios, incremento en la desgranulación y disminución de la respuesta in vitro contra algunos agonistas. ^[49-52]

Cuando se preparan plaquetas a partir de la sangre total (plasma rico en plaquetas) se recomienda dejarlas reposar por una hora antes de la agitación, para evitar así altos niveles de activación, sin embargo, en las plaquetas obtenidas por aféresis no existe un estándar que establezca cuál es el tiempo óptimo de reposo. ^[40] Skripchenko, et al. (2012) analizaron diferentes parámetros de las plaquetas obtenidas por aféresis, separando

alícuotas y dejándolas reposar durante 1, 2, 4 y 6 horas antes de ponerlas en agitación, demostrando que algunos parámetros del metabolismo de estas plaquetas no son afectados por un tiempo de reposo específico, no así el cambio de forma, ya que la forma discoide aumentó con un mayor tiempo de reposo, lo mismo que la expresión de ciertos marcadores como CD42b, que indica la activación de las plaquetas. Como conclusión se recomienda un tiempo de reposo de 1 a 6 horas para mejorar algunos de estos parámetros. ⁽¹¹⁾

1.4 Indicaciones para la transfusión de plaquetas

Las indicaciones son profilácticas y terapéuticas. Estas dependen de las condiciones clínicas del paciente, la causa del sangrado, el número y de la función plaquetaria. Existe mayor riesgo de hemorragia cuando la disminución de la cuenta de plaquetas es aguda que en la trombocitopenia es crónica. ⁽¹⁹⁾

A continuación se especifican las causas más frecuentes para transfusión de plaquetas en sus dos modalidades:

1.4.1 Indicaciones profilácticas

La transfusión de plaquetas de manera profiláctica está indicada para reducir el riesgo de hemorragia en pacientes con trombocitopenia grave de menos de 5,000 a 10,000 plaquetas por microlitro.^[53] Estos niveles para transfusión varían de acuerdo al diagnóstico del paciente y la modalidad del tratamiento:

Quimioterapia o mielosupresión en:

- Pacientes estables con buenas condiciones generales y con cuenta de plaquetas $<10,000/\mu\text{L}$ ya sea por quimioterapia o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y en los trasplantes de órganos sólidos.
- Pacientes con fiebre, infección, leucocitosis con cuenta de plaquetas $<20,000/\mu\text{L}$ y que tengan otras anormalidades de la coagulación.
- Pacientes que van a ser sometidos a procedimientos invasivos o cirugía con cuenta de plaquetas $<50,000/\mu\text{L}$.
- En el caso de punción lumbar para la aplicación de quimioterapia, la cuenta de plaquetas no debe ser menor de $50,000/\mu\text{L}$.

En los casos de situaciones especiales, se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- Pacientes con púrpura trombocitopénica inmune con síntomas neurológicos, hemorragia interna o requerimiento de cirugía urgente, transfundir de dos a tres veces la dosis convencional en forma conjunta con el tratamiento médico habitual.
- Pacientes con trombocitopatías hereditarias o adquiridas, independientemente de la cifra de plaquetas con sangrado y/o procedimiento invasivo. La transfusión de plaquetas se debe efectuar antes del procedimiento invasivo.
- Los pacientes con trombocitopenia crónica debido a fallas de médula ósea sin sangrados significativos no requieren transfusiones profilácticas, las cuales se deben reservar para periodos de hemorragias o cuando reciben tratamientos específicos como globulina antilinfocito (GAL).

- Los pacientes que tienen falla de médula ósea y factores de riesgo (fiebre, sepsis, etc.) requieren profilaxis con cuenta de plaquetas <20,000/ μ L.

1.4.2 Indicaciones terapéuticas^[53]

- Leucemias y otras neoplasias con sangrado y cuenta de plaquetas <40,000 a 50,000/ μ L.
- Trombocitopenias crónicas causadas por insuficiencia de la médula ósea con cuenta de plaquetas <50,000/ μ L con sangrado activo y recurrente.
- Hemorragias del sistema nervioso y una cuenta de plaquetas <50,000/ μ L.
- Trombocitopenias por consumo con hemorragia microvascular difusa independientemente de la cuenta de plaquetas una vez que se haya corregido el consumo.
- Trombocitopenias por secuestro (hiperesplenismo) con hemorragia microvascular difusa y plaquetas <50,000/ μ L.
- Trombocitopenias inmunes sólo en pacientes con sangrado activo que ponga en riesgo la vida del enfermo, siempre asociado a otro tipo de terapia.
- Transfusión masiva con sangrado microvascular difuso y cuenta de plaquetas <50,000/ μ L.
- En procedimiento de retina y cirugía del SNC con una cuenta de plaquetas de menos de 100,000 μ l En trasplante hepático durante el

acto quirúrgico en la fase anhepática deben elevarse las plaquetas de 50,000 a 75,000/ μ L.

- Alteración funcional de las plaquetas y hemorragia, independientemente de la cifra de plaquetas.
- Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea que presentan sangrado microvascular difuso, independientemente de la cifra de plaquetas, deben ser transfundidos
- Se deben transfundir concentrados plaquetarios independientemente de la cuenta de plaquetas en trombocitopatías (disfunción plaquetaria) asociadas a sangrado.

Guías internacionales recomiendan transfusión de plaquetas cuando se encuentran por debajo de 10,000/ μ L y solo cuando hay riesgo de sangrado o cuando el paciente será sometido a una intervención quirúrgica.

^[54] Es de utilidad identificar la severidad del sangrado clasificados por la Organización Mundial de Salud (OMS) (Ver TABLA 1),^[55] de una forma resumida, la Tabla 2 menciona las indicaciones terapéuticas y los grados de recomendación para la transfusión de plaquetas (donde el grado 1 significa que el procedimiento es recomendado y que el grado 2 es sugerido.)^[56]

TABLA 1 Escala de la OMS para la definición de la severidad de la hemorragia.^[55]

Grado 0	Ningún sangrado.
Grado I	<ul style="list-style-type: none"> -Petequias/equimosis. -Epistaxis o hemorragia orofaríngea menor a 1 hora. -Sangre oculta en heces (trazas hasta 1+) -Hemoglobinuria (trazas hasta 1+) -Hemorragia retiniana sin reducción de la visión. -Hemorragia vaginal mínimo.
Grado II	<ul style="list-style-type: none"> -Melena, hematemesis, hemoptisis, hematuria, hematoquecia y sangrado vaginal anormal que no requiere transfusión. - Epistaxis o hemorragia orofaríngea mayor a 1 hora. - Sangre oculta en heces (moderada, 2+ o más). - Hemoglobinuria (moderada, 2+ o más.)
Grado III	<ul style="list-style-type: none"> -Melena, hematemesis, hemoptisis, hematuria, sangrado vaginal anormal, hematoquecia, epistaxis y hemorragia orofaríngea, que requieran transfusión de una o más unidades de concentrados de glóbulos rojos por día. -Hemorragia de sistema nervioso central detectada por TAC sin consecuencias clínicas. -Sangrado del sitio de punción o inserción de un acceso venoso central o catéter que requieren apoyo transfusional.
Grado IV	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia retiniana con reducción de la visión. - Hemorragia del sistema nervioso central con signos neurológicos y Síntomas. - Hemorragia en órganos vitales (corazón y pulmón.) - Hemorragia masiva que compromete la hemodinamia. - Hemorragia fatal independientemente del sitio.

TABLA 2 Indicaciones terapéuticas para la transfusión de concentrados plaquetarios.^[56]

	Umbral plaquetas / μ L	Grado de recomendación
Trasplante autólogo de células madre, con grado II o más en la escala de la OMS	Umbral no establecido	2C+
Paciente quirúrgico con sangrado activo	50,000-100,000	2C
Durante transfusiones masivas.	75,000	2C
Circulación extracorporal con sangrado en ausencia de causa quirúrgica u otra coagulopatía.	Umbral no establecido	1A
Coagulación intravascular diseminada aguda con sangrado mayor y trombocitopenia.	50,000	2C
Defectos de función plaquetaria (congénita o adquirida) con sangrado perioperatorio.	Umbral no establecido	2C
Trombocitopenia autoinmune con sangrado mayor o peligroso.	Umbral no establecido	2C
Púrpura post-transfusión con hemorragia severa mientras se espera una respuesta a las inmunoglobulinas intravenosas.	Umbral no establecido	2C

Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. Blood Transfusion. 2009; 7(2):132

En pacientes con leucemia la transfusión se realiza cuando existe un conteo de plaquetas por debajo de 10,000/ μ L, sin embargo la decisión debe ser basada también en el estado clínico del paciente. En pacientes con síndromes mieloproliferativos, las hemorragias son muy raras, pero está indicada cuando hay fiebre de más de 38°C y el conteo de plaquetas es menor que 5,000/ μ L. Los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune rara vez sangran y no deben ser transfundidos con concentrados plaquetarios, a menos que la situación realmente lo amerite.

Se recomienda la transfusión de plaquetas en pacientes estables sometidos a quimioterapia que tengan un conteo de plaquetas por debajo de 10,000/ μ L. En pacientes inestables (temperatura mayor 38°C, signos de sangrado, leucocitosis, infección, problemas de la coagulación, etc.) la transfusión estará indicada cuando la cuenta de plaquetas esté por debajo de 20,000/ μ L.^[57]

La Tabla 3, incluye más patologías para la indicación de transfusión de plaquetas, así como el grado de recomendación (donde el grado 1 significa que el procedimiento es recomendado y que el grado 2 es sugerido).^[56]

TABLA 3 Indicaciones profilácticas para la transfusión de concentrados plaquetarios.^[56]

	Umbral plaquetas / μ L	Grado de recomendación
Leucemia aguda (LA), excepto leucemia promielocítica aguda, en pacientes inestables.	20,000	1C+
LA durante un período de estabilidad clínica, excepto leucemia promielocítica aguda.	10,000	1 ^a
AL, excepto la leucemia promielocítica aguda, cuando el riesgo de aloinmunización y/o refractariedad es alta.	5,000 ^a	1B
Leucemia promielocítica aguda (LMA M3)	Ver nota ^b	2C
Aplasia de médula ósea y mielodisplasias en pacientes inestables o durante tratamiento.	10,000	2C+
Aplasia de médula ósea y mielodisplasias en pacientes estables.	Ver nota ^c	2C+
Trasplante alogénico de médula ósea.	10,000	2C+
Trasplante autólogo de células madre de sangre periférica.	10,000 ^d	2C+
Cánceres de vejiga o tumores necróticos, durante el tratamiento activo y agresivo.	20,000	1C+
Tumores sólidos, durante tratamiento activo.	10,000	2C+
Cirugía ocular o neurocirugía.	100,000	2C
Cirugía mayor con otros factores de riesgo.	50,000-100,000 ^e	2C+
Cirugía mayor en sitios no críticos.	50,000	2C+
Punción lumbar, anestesia epidural, endoscopia con biopsia, colocación de catéter venoso central y biopsia de hígado.	50,000	2C+
Aspirado y biopsia de médula ósea.	Umbral no establecido	2C+

a: Este umbral más bajo se puede utilizar cuando el laboratorio de análisis es capaz de garantizar coeficientes de variación aceptables (intra e interensayo) en condiciones de trombocitopenia extrema.

b: Debido a los cambios concomitantes en la hemostasia que a menudo complican la LMA M3 al momento del diagnóstico, una vez que el trastorno de la coagulación ha sido controlado, las indicaciones de otras leucemias pueden ser tomados como referencia.

c: Transfusiones profilácticas a largo plazo deben ser evitadas, ya que estos pacientes suelen ser estables incluso con recuentos de plaquetas por debajo de 5,000-10,000/ μ L y hay un riesgo inaceptable de aloinmunización.

d: Este umbral sólo se debe utilizar en pacientes clínicamente inestables.

e: La indicación de transfusiones de plaquetas en pacientes quirúrgicos con un recuento de plaquetas entre 50,000 y 100,000/ μ L se basa en el riesgo general de hemorragia, que está relacionada con el tipo y extensión de la operación, la capacidad de controlar el sangrado intraoperatorio, las consecuencias de la hemorragia no controlada y la presencia de factores que pueden afectar la función plaquetaria (circulación extracorpórea, insuficiencia renal, fármacos) y/u otra condición mórbida.

Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. Blood Transfusion. 2009;7(2):132

Un estudio realizado en varios hospitales de Reino Unido, dedicados a tratar enfermedades hematológicas, encontraron que un 69% de las transfusiones de plaquetas fueron administradas de manera profiláctica y que de éste un 60% de las transfusiones la indicación fue correcta, mientras que un 34% fueron consideradas innecesarias, ya que las transfusiones se realizaron con una cuenta plaquetaria por encima del umbral recomendado $>10,000/\mu\text{L}$ sin tener algún otro factor de riesgo.^[58]

El objetivo de una transfusión plaquetaria, es elevar el número de plaquetas por encima de un umbral seguro en el cual el paciente no corra riesgo de sufrir alguna hemorragia. Para esto se necesita calcular la dosis óptima de plaquetas,^[59] así evitamos las transfusiones innecesarias en los pacientes, con lo cual se estarán disminuyendo costos y riesgos.^[2]

Existen varias fórmulas para evaluar la respuesta del paciente a la transfusión de plaquetas, la principal y más utilizada es la fórmula del incremento del recuento corregido (CCI, por sus siglas en inglés Corrected Count Increment).^[1, 4, 5, 60, 61] También existen otras fórmulas que nos ayudan a evaluar la transfusión de plaquetas como el porcentaje de recuperación plaquetaria (PPR, por sus siglas en inglés, percent platelet recovery)^[5, 60-62], el Incremento porcentual (INC, del inglés percentage increment),^[63] porcentaje de incremento plaquetario (PPI, por sus siglas en inglés percent platelet increment)^[64] y el incremento plaquetario (PI, del inglés platelet increment).^[65] De ahora en adelante nos referiremos a ellas por sus siglas en inglés.

En un paciente de 70 Kg el valor esperado de CCI a la hora es mayor o igual que $7500/\mu\text{L}$, y a las 24 horas deberá ser mayor o igual a $4500/\mu\text{L}$;

valores por debajo de estas cifras indican una respuesta inadecuada a la transfusión y ésta puede ser debida a varias causas^[61, 62].

El diagnóstico de estado refractario a la transfusión de plaquetas se establece después de dos transfusiones de plaquetas ABO compatibles, preferentemente recolectadas por aféresis, en las cuales no se obtiene el incremento esperado (CCI) y resultan ineficaces,^[61] a pesar de su importancia clínica el cálculo del CCI no se realiza de forma rutinaria en la práctica diaria. En los hospitales, la transfusión de plaquetas en pacientes con padecimientos hematológicos es muy frecuente, por lo que la posibilidad de desarrollar un estado refractario está siempre presente.

El conteo de plaquetas post-transfusión es una parte importante en la evaluación de la respuesta del paciente a la transfusión, ya que éste se ve afectado por la calidad del producto administrado y el estado clínico del receptor.

En un estudio donde se evaluó in vitro el cambio de los parámetros plaquetarios del día 1 y el día 9 de almacenamiento, se encontró que al día 9 había una respuesta disminuida al shock hipotónico, a la activación y al cambio de forma frente a agonistas, así como disminución de ciertos marcadores relacionados con la función.^[33] Estudios sugieren que concentrados plaquetarios obtenidos por aféresis tienen un CCI más alto ya que demostraron una recuperación y supervivencia plaquetaria significativamente mayor que con derivados de sangre total^[66, 67], y que entre más joven o menos tiempo de almacenamiento tengan, la eficacia de la transfusión será mayor.^[68, 69]

Se recomienda una transfusión profiláctica de un concentrado de plaquetas con un promedio de 3×10^{11} plaquetas cuando el recuento de plaquetas cae por debajo del umbral de 10,000/ μ L. Todas las otras alternativas a esta estrategia muestran un aumento de eventos de sangrado intracraneal. Los estudios existentes sobre dosis de plaquetas, Platelet dose study, (PLADO) ^[70] y Strategies for transfusion of platelets (SToP)- Trial^[71] recomiendan no desviarse de 3×10^{11} plaquetas por unidad, por lo tanto se tiene que personalizar la dosis de plaquetas a transfundir.^[72]

El propósito de este trabajo es determinar el incremento real en el número de plaquetas circulantes después de una transfusión de plaquetas obtenidas por plaquetoféresis en pacientes con enfermedades hematológicas en cualquier etapa de su evolución, principalmente después de recibir quimioterapia y/o un trasplante de progenitores hematopoyéticos, tomando en cuenta el diagnóstico clínico y la presencia de factores que influyen negativamente en la efectividad de este procedimiento terapéutico.

En este estudio se determinará cuál es el aumento real de la cuenta plaquetaria después de la transfusión de plaquetas obtenidas por aféresis y se evaluará si este incremento corresponde a la cantidad estimada de acuerdo a la dosis administrada, así como el efecto de los factores clínicos que influyen en la respuesta a la transfusión de plaquetas.

2. Justificación

Los pacientes con enfermedades hematológicas reciben múltiples transfusiones de plaquetas. Una manera confiable y eficiente de determinar si la transfusión fue exitosa o no es mediante el cálculo del CCI, ya que esta fórmula indica el aumento real en la cuenta plaquetaria. Es importante validar todas las fases del proceso de transfusión de plaquetas obtenidas por aféresis en estos pacientes.

3. Hipótesis

El aumento en el número de plaquetas a la 1 y 24 horas en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con plaquetas obtenidas por plaquetoféresis es menor al esperado.

4. Objetivos

4.1 Objetivo General:

Evaluar la eficacia de la transfusión de plaquetas obtenidas por plaquetoféresis en pacientes con enfermedades hematológicas por medio del cálculo del CCI.

4.2 Objetivos particulares:

4.2.1 Determinar la respuesta de las plaquetas transfundidas mediante el CCI.

4.2.2 Establecer la relación entre el tiempo de almacenamiento de las plaquetas y el CCI.

4.2.3 Relacionar el CCI con los padecimientos hematológicos específicos.

4.2.4 Establecer el porcentaje de pacientes hematológicos que desarrollan estado refractario a la transfusión plaquetaria.

5. Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y prospectivo, de todos los pacientes transfundidos con plaquetas obtenidas por plaquetoféresis del Servicio de Hematología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José E. González” en el período del 1° de agosto del 2010 al 30 de julio del 2016.

Criterios de inclusión:

- Pacientes hematológicos con indicación de transfusión de plaquetas.
- Transfusión con plaquetas obtenidas por plaquetoféresis.

Criterios de exclusión:

- Transfusión con concentrados plaquetarios.
- Pacientes externos en los que no haya seguimiento.
- Datos incompletos en el expediente.

Los datos de los pacientes fueron obtenidos del expediente clínico y de la base de datos electrónica del laboratorio del Servicio de Hematología y se integraron en una base de datos del programa Excel, posteriormente se analizaron en el programa SPSS v. 22 para determinar la importancia de la interacción de los valores de laboratorio y los diversos factores clínicos que pueden afectar la respuesta a la transfusión de plaquetas.

El proceso de selección de todos los donadores de plaquetas se realizó siguiendo lo especificado en la Norma Oficial Mexicana NOM-253-

SSA1-2012 Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos,^[23] se realizó una historia clínica, exámenes de laboratorio y cada donador firmó el formato de consentimiento informado; una vez que fueron clasificados como aptos, los donadores fueron conectados a la máquina de aféresis Trima Accel Versión 6 (Terumo BCT) utilizando el kit desechable de recolección (Trima Accel Automated Blood Collection System de la marca Terumo BCT), el ACD-A fue el anticoagulante utilizado.

Al finalizar el procedimiento de donación, se tomó una muestra de sangre del donador para evaluar sus parámetros hematológicos y posteriormente se realizó la desconexión, después permaneció en reposo y vigilancia por 1 hora para certificar su recuperación. Las unidades de aféresis fueron almacenadas en agitación continua a no más de 70 rpm y a 22 ± 2 °C.^[23] Las plaquetas, son leucorreducidas en la máquina de aféresis, por lo que fueron transfundidas sin filtro a los receptores, los cuales también firmaron un consentimiento informado. Se recolectaron dos muestras de sangre anticoagulada con EDTA una hora después de la transfusión y otra a las 24 horas para obtener el número de plaquetas en un analizador automatizado (Sysmex XT-1000i.)

5.1 Fórmulas utilizadas

Para el cálculo de las diferentes variables e intervenciones se utilizaron las siguientes fórmulas en la literatura, como sigue:

5.1.1 Cálculo de la dosis de plaquetas.^[59]

$$\text{Dosis de plaquetas (x10}^9\text{)} = \text{IP} \times \text{VS} \times \text{F}^{-1}$$

IP= incremento de plaquetas deseado.

VS= volumen sanguíneo (L).

F= 0.67, factor de corrección por la captación esplénica.

Ejemplo: Se requiere incrementar en 50,000/ μL la cuenta plaquetaria de un paciente con una cuenta inicial de 5,000/ μL , un peso de 70 kg y un volumen sanguíneo total de 4.9L

¿Cuál es la dosis de plaquetas que se le debe administrar al paciente?

$$\text{Dosis de plaquetas (x10}^9\text{)} = 50 \times 10^9/\text{L} \times 4.9\text{L} \times (0.67)^{-1}$$

$$\text{Dosis de plaquetas (x10}^9\text{)} = 365 \times 10^9 = 3.65 \times 10^{11}$$

5.1.2 Cálculo del número de plaquetas contenidas en la bolsa de aféresis.^[73]

$$\text{Rendimiento real} = \frac{\# \text{ Plaquetas } / \mu\text{L} \times 1000 \times \text{Volumen calculado del componente}}{\text{componente}}$$

El volumen del componente se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen calculado} = \frac{\text{peso de la unidad (g)} - \text{peso bolsa vacía (g)}}{\text{Densidad del componente (g/mL)}}$$

Peso bolsa vacía= 41.6g

Densidad= 1.030 g/mL

Ejemplo:

Peso de la bolsa + plaquetas= 250g

Plaquetas = 2'045,000/ μ L

$$\text{Volumen calculado} = \frac{250\text{g} - 41.6\text{g}}{1.030\text{g/mL}} = \frac{208.4\text{ g}}{1.030\text{g/mL}} = 202.33\text{mL}$$

$$\begin{aligned}\text{Rendimiento real} &= 2045000 / \mu\text{L} \times 1000 \times 299.41\text{mL} \\ &= 7.02 \times 10^{11} / \text{unidad}\end{aligned}$$

El rendimiento real de la unidad de aféresis es de 7.02×10^{11}

5.1.3 Incremento del recuento corregido (CCI) ^[61]

$$\text{CCI} = \frac{\text{Incremento plaquetas (IP)} \times \text{Área de Superficie Corporal (m}^2\text{)}}{\text{Número de plaquetas trasfundidas}}$$

$$\text{IP} = \# \text{ plaquetas}_{\text{post-transfusión (1hr y 24 hr)}} - \# \text{ plaquetas}_{\text{pre-transfusión}}$$

$$\text{Superficie corporal (m}^2\text{)} = \sqrt{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)} / 3600}$$

Ejemplo: Realizar el cálculo del CCI para un paciente que tiene un área de superficie corporal de 1.59m^2 , con una cuenta plaquetaria inicial de 6,000 / μ L y a la hora de 49,000/ μ L, la cual fue trasfundida con una unidad de aféresis de 4.76×10^{11} .

$$\text{CCI} = \frac{43,000/\mu\text{L} \times 1.59\text{ m}^2}{4.76} = 14,363.44$$

$$\text{CCI} = 14,363.44 \text{ plaquetas}/\mu\text{L}$$

5.1.4 Incremento de plaquetas (PI) ^[65]

$$\text{PI} = \text{Cuenta plaquetaria post-transfusión} - \text{cuenta plaquetaria pre-transfusión}$$

Cuando se desconoce el número de plaquetas infundidas o el área de superficie corporal del receptor. Un PI mayor que 10,000/ μ L a la hora o a las 24 horas es considerada una transfusión exitosa. ^[74]

5.1.5 Porcentaje de recuperación plaquetaria (PPR)^[61]

$$\text{PPR (\%)} = \frac{\text{PI } (\mu\text{L}) \times \text{Volumen sanguíneo total (mL)} \times 1000 \times 100}{\text{Número de plaquetas transfundidas}}$$

Una recuperación plaquetaria del 67% en pacientes estables indica una transfusión exitosa, pero la mínima recuperación plaquetaria una hora después de la transfusión es >30% y >20% a las 20-24 horas. ^[65]

Ejemplo: Realizar el cálculo del PPR para un paciente con un volumen sanguíneo total de 4,130mL, con una cuenta plaquetaria inicial de 6,000 / μL y a la hora de 49,000/ μL , la cual fue transfundida con una unidad de aféresis de 4.76×10^{11} .

$$\text{PPR (\%)} = \frac{(43,000)(4,130)(1000)}{4.76 \times 10^{11}} \times 100 = \frac{1.77 \times 10^{11}}{4.76 \times 10^{11}} \times 100 = 0.37 \times 100 =$$

$$\text{PPR (\%)} = 0.37 \times 100$$

$$\text{PPR (\%)} = \underline{37.0\%}$$

5.1.6 Incremento porcentual (INC)^[63]

$$\text{INC (\%)} = \frac{\text{Incremento plaquetas } (\mu\text{L}) \times \text{Volumen sanguíneo total (mL)}}{\text{Número de plaquetas transfundidas} \times (0.67)} \times 100$$

Es el porcentaje de plaquetas transfundidas remanentes en la circulación del receptor. Es muy similar a la fórmula anterior, pero esta posee un factor de corrección de la captación esplénica proveniente del cociente 2/3. Se le conoce como la fórmula de Milwaukee. ^[65]

$$\text{INC (\%)} = \frac{(69,600/\mu\text{L})(4,148\text{mL})(1000)}{7.14 \times 10^{11} \times 0.67} \times 100 = \frac{2.88 \times 10^{11}}{4.78 \times 10^{12}} \times 100$$

$$\text{INC (\%)} = \underline{60.25\%}$$

5.1.7 Porcentaje de incremento plaquetario (PPI) ^[62]

$$\text{PPI} = \frac{\text{incremento observado}}{\text{incremento de la cuenta plaquetaria esperado}}$$

Incremento de la cuenta plaquetaria esperado =

$$\frac{\text{Número de plaquetas transfundidas}}{\text{Volumen sanguíneo total}} \times 2/3$$

El resultado es el mismo que el INC

5.2 Análisis estadístico

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de los datos de cada paciente y su historial de transfusión, integrándolos en una base elaborada con el software SPSS versión 22. Se realizó un análisis descriptivo para documentar la frecuencia, mediana, rango, media y desviación estándar de las variables numéricas. La prueba ANOVA de un factor se determinó con el objetivo de comparar las medias de los diagnósticos. Un análisis ROC fue realizado en el software MedCalc versión 13 con la finalidad de determinar la sensibilidad y especificidad de las fórmulas utilizadas tomando como referencia el CCI, que es la fórmula más utilizada en la literatura. La regresión logística binaria fue utilizada para determinar la razón de momios y la relación entre la presencia de variables clínicas y una transfusión considerada como exitosa por cada fórmula utilizada.

6. Resultados

Se analizaron un total de 602 transfusiones de aféresis plaquetarias. Se eliminaron 119 datos pertenecientes a receptores externos, receptores de los cuales no se conocía el diagnóstico o aquellos en los que el diagnóstico no era hematológico. Un total de 489 procedimientos de los cuales solo 142 contaron con la información clínica y de laboratorio para su análisis en un total de 85 receptores.

Del total de receptores 48 (56.47%) fueron hombres y 37 (43.52%) mujeres. 33(38.8%) tenían peso normal, 13 (15.3%) bajo peso, 31 (36.47%) sobrepeso y 8 (9.4%) obesidad al momento de la transfusión plaquetaria. Además se obtuvieron más variables biométricas de los receptores. (Ver TABLA 4).

TABLA 4 Características biométricas de los receptores

Parámetro	Media (\pm SD)	Mediana (rango)
Edad (años)	28.72 (\pm 19.24)	21 (1-73)
Estatura (cm)	158.98 (\pm 20.01)	167 (102-187)
Peso (kg)	60.77 (\pm 22.16)	66.5 (11-120)
IMC	23.93 (\pm 5.21)	24.22 (11.4-37)
ASC (m ²)	1.61 (\pm 0.41)	1.76 (0.5-2.45)
VST (mL)	4017.81 (\pm 1188.53)	4248 (1179-6606)

IMC= índice de masa corporal; ASC= área de superficie corporal; VST= volumen sanguíneo total.

De las enfermedades hematológicas evaluadas, la más prevalente fue la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en 23 (27.06%) casos, siguiéndole en frecuencia la leucemia mieloblástica aguda (LMA) en 13 (15.29%) receptores. La frecuencia y porcentaje de cada enfermedad hematológica se muestran en la TABLA 5.

TABLA 5. Frecuencia y porcentaje de enfermedades hematológicas

Diagnóstico	Número	Frecuencia (%)
LLA B	21	24.71
LMA	13	15.29
AA	11	12.94
LNH	10	11.76
LH	9	10.59
SMD	7	8.24
MM	5	5.88
LGC	4	4.71
LMMC	2	2.35
LLC	1	1.18
LLA T	2	2.30
TOTAL	85	100.0

LLA= leucemia linfoblástica aguda; LMA= leucemia mieloblástica aguda; LNH= linfoma no Hodgkin; LH= linfoma de Hodgkin; AA= anemia aplásica; LGC= leucemia granulocítica crónica; LMMC= leucemia mielomonocítica crónica; SMD= síndrome mielodisplásico; MM= mieloma múltiple; LLC= leucemia linfocítica crónica.

La mediana del rendimiento real administrada a los receptores, fue de $4.5 (1.75-11.8) \times 10^{11}$ plaquetas por unidad. La BH a la hora tiene registrada en 34 (23.94%) transfusiones (Ver TABLA 6) y la BH a las 24 horas posteriores a la transfusión se encontraba disponible en la totalidad de los procedimientos (Ver TABLA 7)

TABLA 6 Biometría hemática de los receptores una hora después de la transfusión

Parámetros (n=34)	Media (±SD)	Mediana y rango
Hemoglobina (g/dL)	8.18± 1.74	7.9 (5.0-12.8)
Leucocitos (x10³/μL)	1.6±2.59	0.49 (0.020-11.2)
Plaquetas (x10³/μL)	82.4 ± 49.43	65.5 (22-216)

TABLA 7 Biometría hemática de los receptores 24 horas después de la transfusión

Parámetro (n=142)	Media (±SD)	Mediana y rango
Hemoglobina (g/dL)	8.57±2.05	8.4 (4.36-16.4)
Leucocitos (x10³/μL)	2.12±4.29	0.40 (0.015-30.4)
Plaquetas (x10³/μL)	56.01 ± 46.93	48 (0.86-283)

Para dar respuesta al primer objetivo planteado en la tesis, se determinó la respuesta de los pacientes a la transfusión de plaquetas mediante el uso de cuatro fórmulas previamente descritas; de éstas, el CCI mostró una mediana de 17,550 (6,093-36,579.90)/μL a la hora y de 10,533.33 (-5,484.53 - 41,056)/μL a las 24 horas post-transfusión, el resto de las medias y medianas correspondientes a la transfusión plaquetaria fueron calculadas con cada una de las fórmulas (Ver TABLA 8).

TABLA 8 Respuesta de los receptores a la transfusión

Tiempo	Parámetro	Media \pm SD	Mediana (Rango)
1h post-transfusión	CP ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	82.4 \pm 49.43	65.5 (22-216)
	CCI ($/\mu\text{L}$)	19,303.90 \pm 8,855.94	17,550 (6,093.6 - 36,579.90)
	PI ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	67.56 \pm 42.55	50.4 (9.8-186)
	PPR (%)	45.51 \pm 18.9	41.78(15.85- 85.1)
	INC (%)	67.93 \pm 28.21	62.36(23.66-127.02)
24 h post-transfusión	CP ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	56.01 \pm 46.93	48 (0.86-283)
	CCI ($/\mu\text{L}$)	11,869.87 \pm 10,124.68	10,533.33 (-5484.53- 41,056)
	PI ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	40.27 \pm 43.57	29.0 (-10.48-276)
	PPR (%)	27.74 \pm 23.15	24.95 (-12.61-105.03)
	INC (%)	42.57 \pm 34.61	38.01 (-18.83-156.76)

CP= cuenta plaquetaria; CCI=incremento del recuento corregido; PI=incremento plaquetario; PPR=porcentaje de recuperación plaquetaria; INC= Incremento porcentual.

De las 142 transfusiones plaquetarias, 130 (91.54%) fueron administradas durante las primeras 24 horas posteriores a la recolección por aféresis y las 12 (8.46%) restantes no. Las unidades de plaquetas transfundidas con un almacenamiento menor de un día, obtuvieron una media de CCI a las 24 horas de 12,030.60 \pm 10,032.05/ μL vs. 8,609.96 \pm 11,825.59/ μL con un almacenamiento mayor a un día, sin embargo esto no fue significativo ($p=0.288$). Con este punto se da respuesta al segundo objetivo particular planteado inicialmente. Los valores obtenidos con las distintas fórmulas se encuentran en la tabla 9. A la hora tampoco existe diferencia significativa.

TABLA 9 Relación del tiempo de almacenamiento de las plaquetas con el incremento plaquetario en cada una de las fórmulas

Parámetro	<24 horas Media (±SD)	>24 horas Media (±SD)	p
CCI(/ μ L)	12,030.60 (±10,03205)	8,609.96 (±11,825.59)	0.288
PI($\times 10^3$ / μ L)	41.53(±44.68)	23.59 (±27.87)	0.159
PPR (%)	28.07 (±22.86)	21.15 (±27.85)	0.329
INC (%)	42.82 (±33.76)	27.33 (±39.54)	0.123

CCI=incremento del recuento corregido; PI=incremento plaquetario; PPR=porcentaje de recuperación plaquetaria; INC= Incremento porcentual.

Con respecto al tercer objetivo cuando se compararon las medias de CCI, PPR, PI y INC entre las distintas enfermedades hematológicas, no se encontró una diferencia significativa entre éstas. Las medias y desviación estándar de acuerdo al diagnóstico se encuentran en las tablas 10 y 11.

TABLA 10 Diagnósticos hematológicos de los receptores y la respuesta una hora después de la transfusión

	CCI (/ μ L)	PI ($\times 10^3$ / μ L)	PPR (%)	INC (%)
Diagnóstico	Media (±SD)	Media (±SD)	Media (±SD)	Media (±SD)
LLA B (n=10)	21,809.99 (±9,942.77)	86.04 (±44.51)	47.94 (±17.87)	71.56 (±26.67)
LNH (n=7)	17,974.15 (±7,957.91)	52.41 (±23.53)	46.08 (±21.42)	68.78 (±31.98)
LH (n=6)	15,062.68 (±5,506.33)	45.43 (±27.61)	37.21 (±13.24)	55.55 (±19.76)
AA (n=4)	28,661.4 (±10,437.47)	117.45 (±57.08)	66.15 (±20.62)	98.73 (±30.78)
LGC (n=2)	12,448.80 (±7,632.51)	31.24 (±10.85)	32.54 (±18.39)	48.56 (±27.46)
LMMC (n=2)	11,694.3 (±3,774.11)	32.5 (±14.89)	25.57 (±8.36)	38.17 (±12.48)
SMD (n=2)	----	----	----	----
MM (n=1)	----	----	----	----
Total (n=31)	19,265.38 (±9,244.33)	67.65 (±44.00)	45.36 (±19.57)	67.70 (±29.22)
P	0.117	0.054	0.058	0.058

LLA= leucemia linfoblástica aguda; LNH= linfoma no Hodgkin; LH= linfoma de Hodgkin; AA= anemia aplásica; LGC= leucemia granulocítica crónica; LMMC= leucemia mielomonocítica crónica; SMD= síndrome mielodisplásico; MM= mieloma múltiple.

TABLA 11 Diagnósticos hematológicos de los receptores y la respuesta 24 horas después de la transfusión

	CCI (/μL)	PI (x10 ³ /μL)	PPR (%)	INC (%)
Diagnóstico	Media (±SD)	Media (±SD)	Media (±SD)	Media (±SD)
LLA B (n=33)	14,836.41 (±10,721.82)	53.44 (±56.42)	34.34 (±25.12)	53.33 (±37.35)
LMA (n=25)	8,776.21 (±9,713.01)	40.11 (±56.44)	17.61 (±18.70)	26.64 (±27.53)
AA (n=21)	12,204.90 (±13,708.90)	40.92 (±46.09)	28.18 (±30.21)	40.58 (±42.38)
LNH (n=21)	9,584.03 (±8,930.86)	30.75 (±27.81)	25.68 (±22.11)	38.75 (±33.33)
LH (n=16)	13,903.36 (±7,316.35)	41.18 (±24.50)	33.34 (±17.82)	49.44 (±26.40)
SMD (n=8)	11,517.63 (±10,207.56)	26.21 (±21.29)	26.43 (±21.68)	36.84 (±30.85)
LGC (n=5)	8,372.89 (± 6,248.69)	21.90 (±14.81)	21.73 (±16.02)	32.96 (±23.25)
MM (n=5)	16,876.52 (±12,882.74)	48.79 (±25.37)	40.64 (±32.10)	64.18 (±44.09)
LMMC (n=4)	5,638.44 (±6,266.07)	15 (±15.34)	12.53 (±13.51)	18.70 (±20.17)
LLA T (n=3)	8,597.74 (±8,024.09)	17.16 (±12.71)	22.49 (±20.87)	33.56 (±31.16)
LLC	-----	----	-----	----
Total (n=142)	11,692.74 (±10,207.74)	39.75 (±43.78)	27.35 (±23.37)	41.24 (±34.56)
p=	0.525	0.798	0.379	0.232

LLA= leucemia linfoblástica aguda; LMA= leucemia mieloblástica aguda; LNH= linfoma no Hodgkin; LH= linfoma de Hodgkin; AA= anemia aplásica; LGC= leucemia granulocítica crónica; LMMC= leucemia mielomonocítica crónica; SMD= síndrome mielodisplásico; MM= mieloma múltiple; LLC= leucemia linfocítica crónica.

Al agrupar los diagnósticos en malignos y benignos, la media de CCI en el grupo de malignidades hematológicas a la hora fue de 18,056.23 (± 8,017.95) vs. 28,661.40 ± (10,437.47), en los padecimientos benignos; (p=0.022) (Ver Tabla 12). La media de CCI las 24 horas en las malignidades hematológicas fue de 11,677.64 (± 9,634.74) vs. 12,204.90 (± 13,708.90) en las enfermedades benignas, (p=0.880) (Ver tabla 13).

TABLA 12 Comparación de las enfermedades malignas y benignas una hora después de la transfusión

Parámetro 1 hora N=34	Maligna (n=30) Media (±SD)	Benigna (N=4) Media (±SD)	P
CCI(/μL)	18,056.23 (±8017.95)	28,661.4 (±10,437.47)	0.022
PI(x103/μL)	60.91 (±36.53)	117.45 (±57.08)	0.010
PPR (%)	42.76 (±17.20)	66.15 (±20.62)	0.018
INC (%)	63.82 (±25.67)	98.73 (±30.78)	0.018

CCI=incremento del recuento corregido; PI=incremento plaquetario; PPR=porcentaje de recuperación plaquetaria; INC= Incremento porcentual.

TABLA 13 Comparación de las enfermedades malignas y benignas 24 horas después de la transfusión

Parámetro N=142	Maligna (N=122) Media (±SD)	Benigna (n=21) Media (±SD)	P
CCI(/μL)	11,677.64 (±9,634.74)	12,204.90 (±13,708.90)	0.880
PI(x103/μL)	39.71 (±43.42)	40.92 (±46.09)	0.907
PPR (%)	27.34 (±22.22)	28.18 (±30.21)	0.911
INC (%)	41.53 (±33.10)	40.58 (±42.38)	0.909

CCI=incremento del recuento corregido; PI=incremento plaquetario; PPR=porcentaje de recuperación plaquetaria; INC= Incremento porcentual.

Solamente en un (1.13%) paciente se pudo demostrar refractariedad plaquetaria a las 24 horas, el paciente tenía diagnóstico hematológico de leucemia mieloblástica aguda y sepsis, cursaba con fiebre y recibía medicamentos como anfotericina B y vancomicina.

Del total de procedimientos, 80 (55.81%) eran ABO compatibles y 62 (43.7%) incompatibles. La media en el CCI de las transfusiones ABO-compatibles fue de 14,070.78 ±9888.16/μL vs. 9,176.53 ±10,253.77/μL en las transfusiones ABO-incompatibles, (p=0.007). El mayor incremento

plaquetario en los receptores que recibieron transfusiones ABO compatibles se mantuvo al ser evaluado con las fórmulas restantes (Ver TABLA 14)

TABLA 14 Efecto de la incompatibilidad ABO en el incremento plaquetario

Parámetro	Compatible Media (±SD)	Incompatible Media (±SD)	p
CCI(/μL)	14,070.78 (±9888.16)	9,176.53(±10,253.77)	0.007
PI(x10 ³ /μL)	49.22 (±50.17)	30.36 (±33.46)	0.013
PPR (%)	32.39(±22.17)	21.65 (±24.27)	0.010
INC (%)	48.33 (±33.24)	31.79 (±35.41)	0.006

CCI=incremento del recuento corregido; PI=incremento plaquetario; PPR=porcentaje de recuperación plaquetaria; INC= Incremento porcentual.

6.1 Factores clínicos y su influencia a las 24 horas en la transfusión plaquetaria

Las 55 mujeres estudiadas tuvieron un CCI de 14,317.99/μL vs. 10,258.45/μL mostrado por los 87 hombres del grupo de estudio, (p=0.024), además de un PI de 52.88x10³/μL vs. 32.20 x10³/μL, respectivamente, (p=0.015). Esta diferencia estuvo presente al evaluar las fórmulas restantes, sin alcanzar significancia estadística.

Los pacientes con sepsis tuvieron un CCI de 1,769.54/μL vs. 12,922.81/μL en los pacientes sin este diagnóstico, (p=0.001). Esta diferencia en cuanto al incremento plaquetario posterior a la transfusión se mantuvo presente al ser evaluada mediante las fórmulas restantes.

Cinco pacientes presentaron esplenomegalia al momento de la transfusión, en ellos se calculó un CCI de 6,386.14/μL vs. 11,893.95/μL en

pacientes sin esplenomegalia, ($p=0.001$) y un PPR de 11.97% vs. 28.01%, respectivamente, ($p=0.001$).

El CCI de los dos pacientes con antecedente de esplenectomía fue de 63,662.16/ μL vs. 11,893.95/ μL en aquellos pacientes sin este antecedente, ($p=0.001$), un PI de 154.6×10^3 / μL vs. 40.33×10^3 / μL , ($p=0.001$) y un PPR de 141.74% vs. 27.38%, ($p=0.001$), respectivamente. La fórmula de INC no se contempló al evaluar la presencia de esplenomegalia o esplenectomía en los pacientes, ya que ésta incluye un factor de corrección esplénico.

En dieciséis procedimientos los receptores presentaron hipotensión al momento de la transfusión y posterior a ella se obtuvo un CCI de 2,641.27/ μL vs. 12,912.76/ μL en aquellos pacientes sin hipotensión, ($p=0.001$). En diecisiete procedimientos recibían anfotericina B, en los cuales se obtuvo un CCI de 3,000.99/ μL vs. 12,988.59/ μL en los pacientes que no recibían este medicamento, ($p=0.001$). Una cuenta y porcentaje mayor fueron obtenidos en las fórmulas restantes en los pacientes con una presión arterial normal y sin tratamiento con anfotericina B. Veinticuatro pacientes recibían vancomicina, en los que se obtuvo una media de PPR de 18.88% vs. 29.53% en aquellos que no recibían este medicamento, ($p=0.043$).

Se documentó un CCI de 13,084.62/ μL en los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas vs. 9,295.75/ μL en aquellos tratados solamente con quimioterapia, documentándose de la

misma un mayor incremento en la cuenta plaquetaria posterior a la transfusión con las fórmulas restantes.

En los pacientes que presentaron hemorragia grado I y II de la OMS, fiebre y EICH al momento de la transfusión plaquetaria no se observaron diferencias significativas en el CCI, PI, PPR o INC con aquellos que no tuvieron dichas variables clínicas. La información restante sobre las variables clínicas que influyeron de manera significativa en un menor o mayor incremento en la cuenta plaquetaria de los pacientes transfundidos evaluados con las 4 fórmulas anteriormente descritas se encuentra detallada en la Tabla 15.

TABLA 15 Lista de los factores clínicos analizados con las distintas fórmulas y su influencia en el proceso de la transfusión

Variable	CCI(/ μ L) Media (\pm SD)	P	PI($\times 10^3$ / μ L) Media (\pm SD)	P	PPR (%) Media (\pm SD)	P	INC(%) Media (\pm SD)	P
Hombre (n=87)	10,258.45 (\pm 9,055.66)	0.024	32.20 (\pm 30.45)	0.015	25.72 (\pm 22.44)	0.212	40.00 (\pm 33.90)	0.305
Mujer (n=55)	14,317.99 (\pm 11,213.62)		52.88 (\pm 56.54)		30.84 (\pm 24.08)		46.26 (\pm 35.58)	
Con sangrado (n=18)	11,279.44 (\pm 9,064.62)	0.862	44.30 (\pm 59.78)	0.684	26.73 (\pm 18.76)	0.898	40.40 (\pm 28.44)	0.937
Sin sangrado (n=124)	11,735.69 (\pm 10,213.17)		39.70 (\pm 41.77)		27.49 (\pm 23.75)		41.08 (\pm 35.05)	
Con fiebre (n=17)	9,185.92 (\pm 10,190.79)	0.273	33.57 (\pm 38.73)	0.503	21.35 (\pm 23.51)	0.248	30.93 (\pm 34.41)	0.195
Sin fiebre (n=125)	12,065.23 (\pm 9997.84)		41.32 (\pm 45.21)		28.30 (\pm 22.95)		42.45 (\pm 34.00)	
Con sepsis (n=14)	1,769.54 (\pm 4,965.92)	0.001	6.69 (\pm 18.56)	0.002	4.05 (\pm 11.33)	0.001	10.72 (\pm 26.00)	0.001
Sin sepsis (n=128)	12,922.81 (\pm 9,821.92)		44.28 (\pm 44.89)		30.24 (\pm 22.51)		44.52 (\pm 33.30)	
Con esplenomegalia (n=5)	6,386.14 (\pm 2,593.57)	0.004	27.84 (\pm 20.03)	0.523	11.97 (\pm 4.46)	0.001	No aplica	No aplica
Sin esplenomegalia (n=139)	11,893.95 (\pm 10,269)		41.81 (\pm 45.03)		28.01 (\pm 23.29)		No aplica	
Con esplenectomía (n=2)	63,662.16 (\pm 21,700.42)	0.001	154.61 (\pm 25.05)	0.001	141.74 (\pm 46.63)	0.001	No aplica	No aplica

Tabla 15 Continúa				
Sin esplenectomía (n=140)	11,673.64 (±10,031.72)	40.33 (±44.38)	27.38 (±23.05)	No aplica
Con EICH (n=7)	11,084.18 (±11,409.66)	44.19 (±48.41)	22.62 (±17.34)	32.22 (±25.17)
Sin EICH (n=135)	12,560.38 (±9,187.37)	41.51 (±40.34)	29.87 (±21.54)	44.22 (±32.02)
Con hipotensión (n=16)	2,641.27 (±4,976.71)	7.64 (±12.30)	8.25 (±13.62)	12.22 (±18.73)
Sin hipotensión (n=126)	12,912.76 (±10,104.63)	43.98 (±44.51)	30.03 (±23.17)	44.08 (±34.57)
Con anfotericina B (n=17)	3,000.99 (±6,239.44)	10.75 (±18.22)	7.59 (±15.97)	13.03 (±23.21)
Sin anfotericina B (n=125)	12,988.59 (±9,802.71)	43.04 (±39.73)	30.48 (±22.54)	45.69 (±33.65)
Con vancomicina (n=24)	8,448.54 (±9,528.05)	33.20 (±43.07)	18.88 (±21.67)	29.13 (±33.89)
Sin vancomicina (n=118)	12,423.70 (±9,994.15)	39.82 (±38.14)	29.53 (±23.05)	44.09 (±33.87)
Con trasplante (n=95)	13,084.62 (±9,839.94)	45.47 (±45.78)	30.52 (±22.15)	45.92 (±32.70)
Sin trasplante (n=47)	9,295.75 (±10,354.70)	29.52 (±36.79)	21.67 (±24.38)	35.22 (±37.84)

CCI=incremento del recuento corregido; PI=incremento plaquetario; PPR=porcentaje de recuperación plaquetaria; INC= Incremento porcentual.

6.2 Análisis por medio de regresión logística de la influencia de los factores clínicos sobre los incrementos en cada fórmula utilizada para evaluar la transfusión a las 24 horas

En el análisis de regresión logística se evaluó el riesgo de una transfusión respuesta apropiada o insuficiente a la transfusión plaquetaria de acuerdo a la presencia o ausencia de factores clínicos como: sepsis, hipotensión, EICH, Hemorragia, fiebre, esplenomegalia, tratamiento con vancomicina, anfotericina B, o Heparina. La presencia de sepsis en 14

pacientes demostró influir significativamente, con un riesgo 9.198 veces mayor de obtener una transfusión no exitosa de acuerdo al CCI. La presencia de hipotensión demostró influir significativamente, con un riesgo 5.863 veces mayor de obtener una transfusión no exitosa de acuerdo al CCI. La presencia de sepsis fue la única que además influyó significativamente en el análisis multivariado en el IP, PPR, no así en el INC (Ver tablas 16, 17, 18 y 19).

TABLA 16 Análisis por medio de regresión logística de los factores clínicos que aumentan el riesgo de fracaso en la transfusión plaquetaria con respecto a la fórmula de CCI

Incremento corregido de la cuenta plaquetaria				
Variable	Coefficiente	Razón de momios	Intervalo de confianza 95%	P
Sepsis	2.219	9.198	1.432-59.062	0.019
Hipotensión	1.582	4.863	1.047-22.597	0.044
Vancomicina	0.735	2.085	0.633-6.862	0.227
Anfotericina B	0.371	1.449	0.253-8.314	0.677
EICH	-0.386	0.68	0.095-4.842	0.700
Sangrado	-0.642	0.526	0.110-2.508	0.42
Esplenomegalia	-0.861	0.423	0.034-5.232	0.502
Fiebre	-1.19	0.304	0.049-1.885	0.201
Heparina	-1.201	0.301	0.018-4.933	0.400

TABLA 17 Análisis por medio de regresión logística de los factores clínicos que aumentan el riesgo de fracaso en la transfusión plaquetaria con respecto a la fórmula de incremento plaquetario

Incremento plaquetario				
Variable	Coeficiente	Razón de momios	Intervalo de confianza 95%	P
Sepsis	3.125	22.763	2.118-244.652	0.010
Hipotensión	1.32	3.745	0.726-19.323	0.115
Heparina	1.143	3.136	0.119-82.732	0.494
Vancomicina	1.058	2.881	0.767-10.823	0.117
EICH	0.805	2.238	0.174-28.705	0.536
Anfotericina B	0.39	1.478	0.239-9.150	0.675
Sangrado	0.046	1.048	0.235-4.678	0.951
Fiebre	-1.417	0.243	0.027-2.179	0.206

TABLA 18 Análisis por medio de regresión logística de los factores clínicos que aumentan el riesgo de fracaso en la transfusión plaquetaria con respecto a la fórmula de porcentaje de recuperación plaquetaria

Porcentaje de recuperación plaquetaria				
Variable	Coeficiente	Razón de momios	Intervalo de confianza 95%	P
Sepsis	2.272	9.699	1.064-88.413	0.044
Hipotensión	1.423	4.15	0.872-19.745	0.074
Anfotericina B	0.906	2.473	0.547-11.185	0.24
EICH	0.273	1.314	0.223-7.753	0.763
Sangrado	0.031	1.031	0.344-3.090	0.956
Vancomicina	0.023	1.023	0.332-3.153	0.968
Fiebre	-0.38	0.684	0.175-2.669	0.585

TABLA 19 Análisis por medio de regresión logística de los factores clínicos que aumentan el riesgo de fracaso en la transfusión plaquetaria con respecto a la fórmula de incremento porcentual

Incremento porcentual				
Variable	Coeficiente	Razón de momios	Intervalo de confianza 95%	P
Sepsis	1.398	4.047	0.712-22.994	0.115
Hipotensión	0.686	1.986	0.410-9.609	0.394
Anfotericina B	0.974	2.649	0.546-12.844	0.226
EICH	-0.715	0.489	0.074-3.244	0.459
Sangrado	-0.81	0.445	0.073-2.719	0.38
Vancomicina	1.135	3.111	0.914-10.588	0.069
Fiebre	-0.475	0.622	0.118-3.285	0.576
Heparina	-0.389	0.678	0.056-8.141	0.759

6.3 Validación de fórmulas utilizadas

Un análisis ROC fue realizado para validar la aplicabilidad de las fórmulas empleadas en el receptor tomando como referencia al CCI, además se estimó el mejor punto de corte para considerar como exitosa una transfusión plaquetaria a la hora y a las 24 horas en relación a un CCI exitoso.

De las fórmulas evaluadas, en la fórmula de PPR el valor de corte fue 19.53% a la hora y 11.44% a las 24 horas con una sensibilidad de 100% y 95.74%, respectivamente, además de una especificidad del 100% para ambos puntos de corte (Ver figuras 3 y 4).

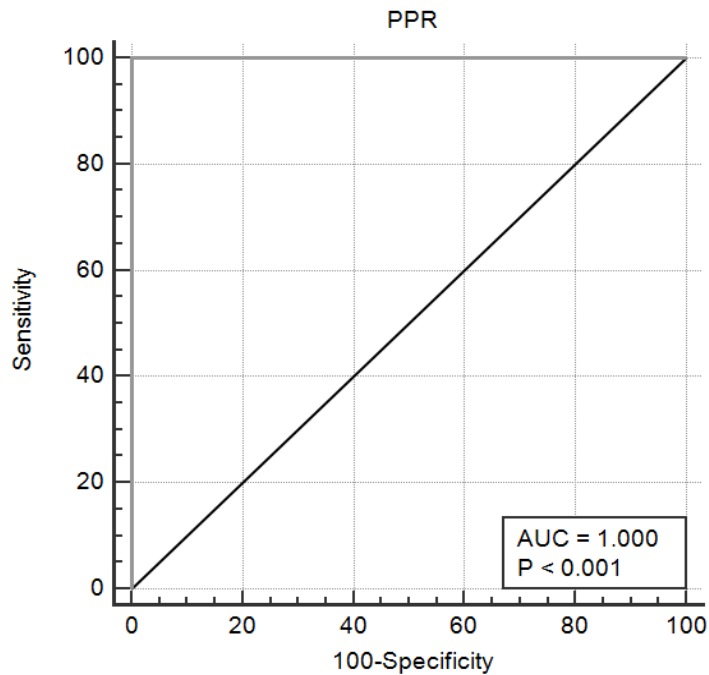


Figura 3. Curva ROC de la fórmula porcentaje de recuperación plaquetaria una hora después de la transfusión.
AUC= 1.0, sensibilidad=100%, especificidad=100%, punto de corte=>19.53%, valor predictivo positivo=100%, valor predictivo negativo= 100%.

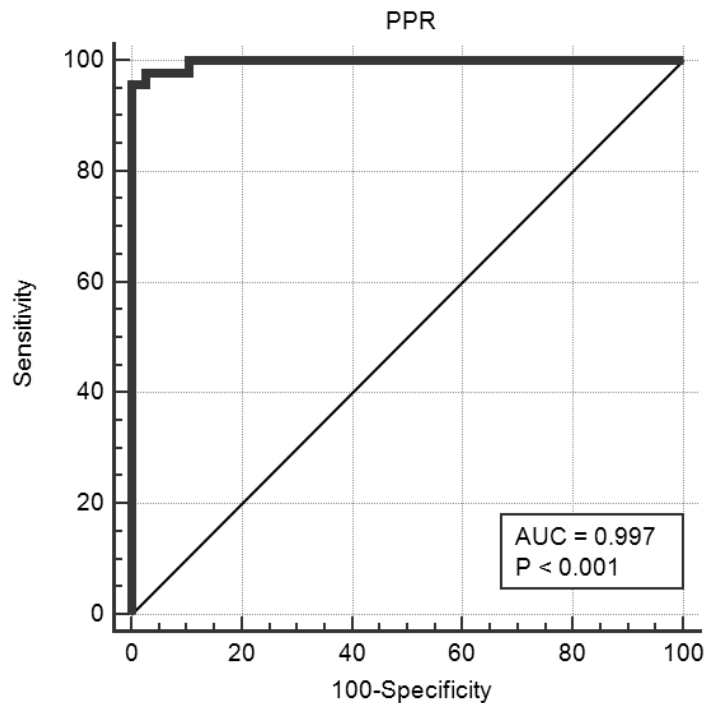


Figura 4. Curva ROC de la fórmula porcentaje de recuperación plaquetaria 24 horas después de la transfusión.
AUC=0 .997, sensibilidad=95.7%, especificidad=100%, punto de corte=>11.44%, valor predictivo positivo=100%, valor predictivo negativo= 99.5%.

De la misma manera un INC de 29.14% a la hora y de 17.08% a las 24 horas obtuvo una sensibilidad de 100% y 95.74% y una especificidad de 100% y 94.74%, respectivamente para predecir una transfusión exitosa (Ver figuras 5 y 6).

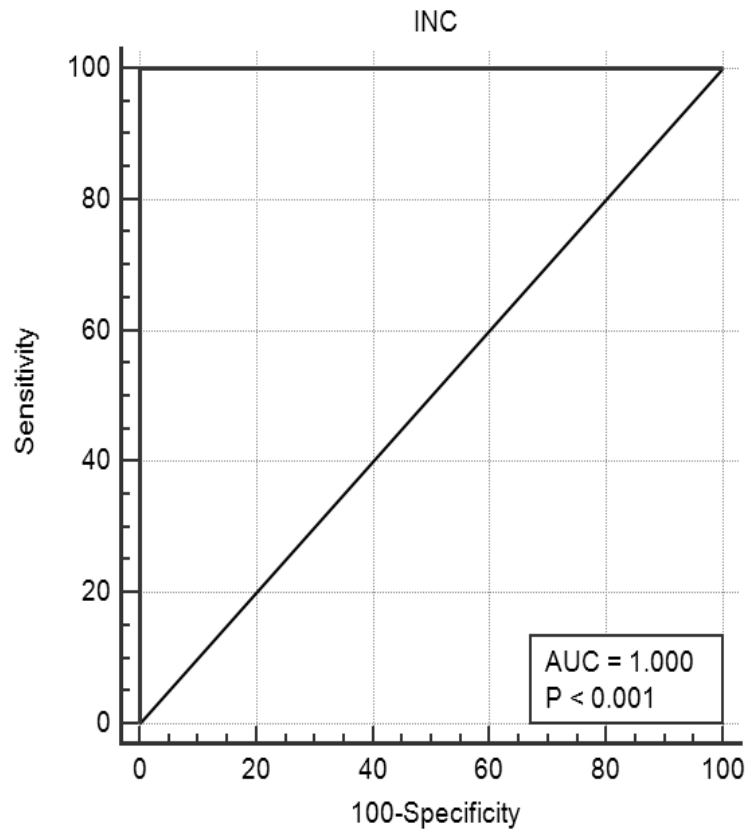


Figura 5. Curva ROC de la fórmula incremento porcentual una hora después de la transfusión.
AUC=1.0, sensibilidad=100%, especificidad=100%, punto de corte= $\geq 29.14\%$, valor predictivo positivo=100%, valor predictivo negativo= 100%.

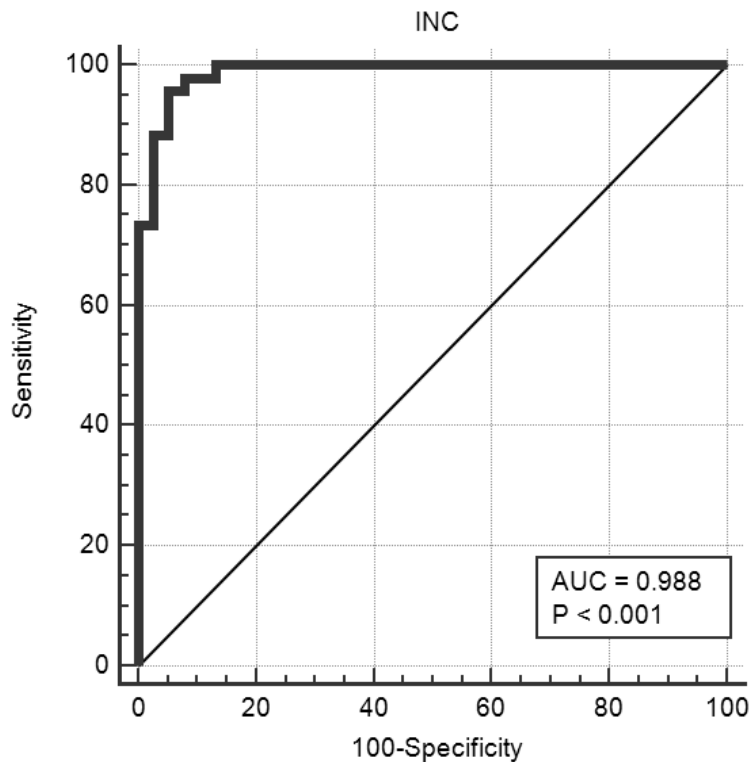


Figura 6. Curva ROC de la fórmula incremento porcentual 24 horas después de la transfusión.
AUC=0.988, sensibilidad=95.74%, especificidad=94.74%, punto de corte=>17.08%,
valor predictivo positivo=78.9%, valor predictivo negativo= 98.7%.

El valor de corte de PI que correlacionó de una mejor manera con un CCI exitoso a la hora y a las 24 horas fue de $23.57 \times 10^3/\mu\text{L}$ y $15.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ con una sensibilidad de 96.9% y 89.4% además de una especificidad de 100% y 97.4%, respectivamente.

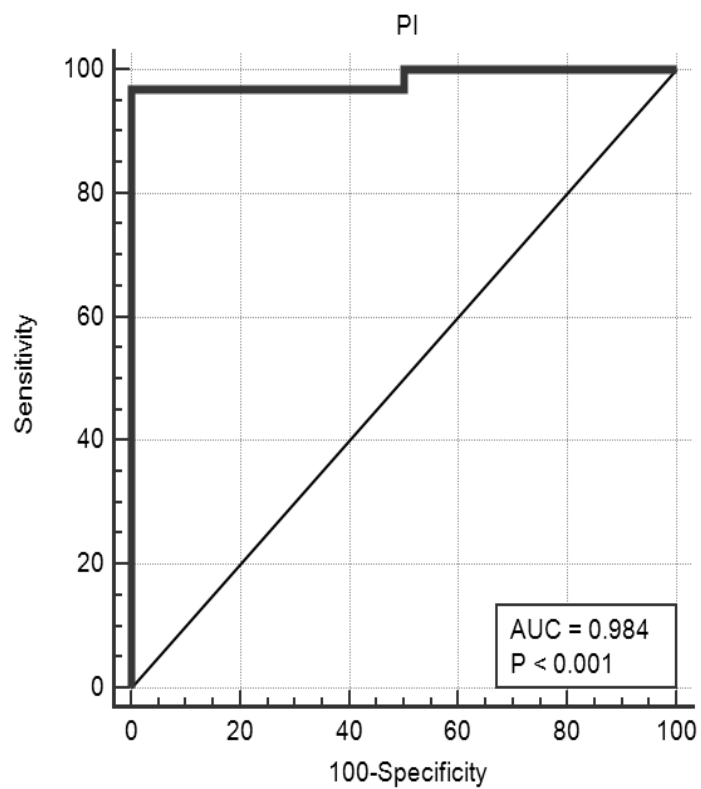


Figura 7. Curva ROC de la fórmula incremento plaquetario 1 hora después de la transfusión.

AUC=0.984, sensibilidad=96.9%, especificidad=100%, punto de corte= $>23.57 \times 10^3/\mu\text{L}$, valor predictivo positivo=100%, valor predictivo negativo=99.7%.

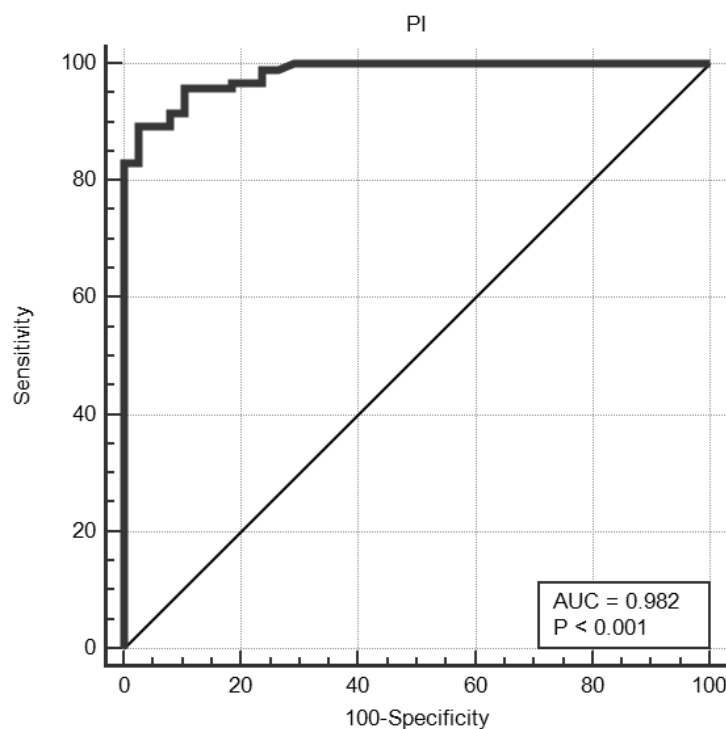


Figura 8. Curva ROC de la fórmula incremento plaquetario 24 horas después de la transfusión.

AUC=0.982, sensibilidad=89.4%, especificidad=97.4%, punto de corte= $>15.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, valor predictivo positivo=77.8%, valor predictivo negativo= 98.1%.

TABLA 20 Parámetros derivados del análisis ROC (receiver operating characteristic)

Parámetro	1 HORA			24 HORAS		
	PI	PPR	INC	PI	PPR	INC
Punto de corte	23.57	19.53	29.14	15.7	11.44	17.08
Sensibilidad (%)	96.87	100.0	100.0	89.36	95.74	95.74
Especificidad (%)	100.0	100.0	100.0	97.37	100.00	94.74
Valor predictivo positivo (%)	100.0	100.0	100.0	79.0	100.0	66.9
Valor predictivo negativo (%)	99.7	100.0	100.0	98.8	99.5	99.5
Cociente de probabilidad positivo (%)	---	---	---	33.96	----	18.19
Cociente de probabilidad negativo (%)	0.031	0.0	0.0	0.11	0.043	0.045

PI ($\times 10^3/\mu\text{L}$)=incremento plaquetario; PPR (%)=porcentaje de recuperación plaquetaria; INC (%)= Incremento porcentual. ROC= característica operativa del receptor

7. DISCUSIÓN

La eficiencia de las transfusiones de plaquetas ha sido ampliamente revisada y se acepta al CCI como la prueba más utilizada en la literatura, sin embargo existe poca información de su aplicación en pacientes con enfermedades hematológicas. En nuestro estudio dichos padecimientos se presentaron a una edad más temprana (mediana 21 años vs. 34 años) a la reportada por otro ^[62] y la leucemia linfoblástica aguda fue la enfermedad que con mayor frecuencia requirió transfusión plaquetaria.

Desde el año 2001 la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomendó un mínimo de 10,000 plaquetas/ μL ^[78] para indicar la transfusión profiláctica. Otros autores mencionan que una cuenta plaquetaria de 5,000/ μL es adecuada para transfundir profilácticamente. ^[79, 80] Sin embargo, la transfusión profiláctica en nuestro grupo se realizó a una mediana de 11,400/ μL , superior a lo reportado, probablemente por la presencia de factores socioeconómicos que dificultan la realización de una cuenta plaquetaria diaria y a que un número considerable de pacientes viven fuera del área metropolitana lo que dificulta llevar a cabo un control estricto de su enfermedad.

La media en la cuenta plaquetaria de nuestros receptores a la 1 hora y a las 24 horas post-transfusión fue casi el doble a la descrita en otro estudio, en donde se obtuvo una media de 47.6 (± 24.6) $\times 10^3/\mu\text{L}$ y 34.5 (± 19.7) $\times 10^3/\mu\text{L}$, respectivamente, en pacientes que recibieron unidades plaquetarias leucorreducidas obtenidas por aféresis. ^[60]

La media en el PI en nuestro grupo a la hora y a las 24 horas fue 3 veces mayor a lo encontrado en un estudio donde se reporta un PI de $26.8 \pm 19.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ y $13.4 \pm 16.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, respectivamente, ^[60].

La media del CCI obtenida en nuestro grupo de receptores a la hora y a las 24 horas fue $19,303.9/\mu\text{L}$ y $11,869.87/\mu\text{L}$, respectivamente. Este hallazgo fue superior a lo descrito por Gmur y colaboradores quienes reportaron un CCI a la hora de $13,400/\mu\text{L}$ y a las 24 horas de $7,200/\mu\text{L}$ ^[81]. Sin embargo nuestros resultados fueron similares a los encontrados por Kluter y colaboradores ^[77] quienes excluyeron de su estudio pacientes con anticuerpos anti-HLA, anti-HPA, sepsis, fiebre $>38^\circ\text{C}$ y aquellos tratados con anfotericina B.

La media de PPR a la hora fue de 45.51 vs. 50.7% reportada por Davis y colaboradores. ^[5] A las 24 horas la media de PPR en nuestro grupo fue de 27.74%, similar a la reportada por un estudio en donde se encontró una media de 28% a las 12 horas con una dosis mediana ^[82]. Es importante aclarar que en dicho estudio se excluyeron pacientes con anticuerpos anti-HLA y/o tratamiento farmacológico presente. Interesantemente una media de PPR casi 3 veces mayor fue encontrada en nuestro estudio al compararla con un estudio donde la transfusión fue efectuada con concentrados plaquetarios en el que reportaban una media de 17.8% a la hora y 11.6% a las 24 horas post-transfusión. ^[83]

Existe poca bibliografía que use la fórmula de INC, encontrando sólo un estudio en el que se menciona que un 54.6% de las transfusiones fueron exitosas a las 24 horas vs. 79.6% encontradas en nuestros pacientes. ^[63]

Se ha descrito que el tiempo de almacenamiento plaquetario tiene una correlación inversamente proporcional con los incrementos post-transfusión.^[1] En nuestra unidad de aféresis el 90.4% de las unidades se transfundieron dentro de las primeras 24 horas, y sólo el 9.6%, después. Se encontró un mayor incremento en aquellos pacientes que recibieron una transfusión plaquetaria durante las primeras 24 horas de su obtención; sin embargo éste incremento no fue estadísticamente significativo, similar a lo reportado por Kluter y colaboradores.^[77] Este hallazgo posiblemente tenga como explicación el porcentaje reducido de unidades plaquetarias transfundidas con un almacenamiento mayor a 24 horas.

Aunque no es un requisito de la transfusión plaquetaria el presentar compatibilidad ABO, la literatura sugiere un mayor beneficio e incremento en la cuenta plaquetaria del receptor al realizar transfusiones plaquetarias compatibles, de manera consistente a lo reportado, encontramos que las transfusiones ABO incompatibles en nuestro grupo mostraron menor incremento en la cuenta plaquetaria.^[27, 76] Además, se ha descrito que variables clínicas como la fiebre y el sangrado influyen de manera negativa en el CCI y que representan factores de riesgo de refractariedad,^[60] sin embargo esto no fue observado en nuestros pacientes. De manera similar a lo reportado por otros estudios^[18, 60, 62], los receptores que presentaron esplenomegalia al momento de la transfusión tuvieron un menor CCI. En los dos pacientes en los que tuvieron el antecedente de esplenectomía se obtuvo un mayor CCI, similar a lo consistentemente reportado en la literatura.^[16, 60] La relación negativa entre el CCI y los pacientes que

reciben anfotericina B presentaron un menor CCI. En contraste un estudio no documentó dicha relación con el CCI^[18].

En el grupo de pacientes en el que se administró vancomicina, sólo en la fórmula de PPR existió una diferencia estadísticamente significativa, no así con la fórmula del CCI, como se reporta en otros estudios^[18, 85]. En cuanto a los pacientes que desarrollaron una EICH, la media de CCI fue menor, sin representar una diferencia significativa; resultados similares fueron reportados por Baulduini y colaboradores.^[18]

De manera interesante, los pacientes con sepsis al momento de la transfusión plaquetaria tuvieron una probabilidad 9 veces mayor de que su transfusión al evaluarla por medio del CCI, no fuera exitosa. Otros reportes encontraron que solamente la esplenomegalia y el uso de fármacos contribuyeron a la disminución de la respuesta a la transfusión, mientras que factores adicionales incluyendo la presencia de fiebre, sangrado y sepsis no lo hicieron^[62].

Al analizar los diferentes diagnósticos en nuestros pacientes y su influencia en el CCI a la hora y a las 24 horas, se encontró que los pacientes con anemia aplásica y el mieloma múltiple, respectivamente, tuvieron una media del CCI mayor a las demás enfermedades hematológicas revisadas; sin que existiera una diferencia estadísticamente significativa. Interesantemente al agrupar y comparar las transfusiones de pacientes con enfermedades hematológicas benignas vs. malignas; los pacientes con anemia aplásica presentaron significativamente un mayor CCI una hora después de la transfusión que los pacientes con alguna enfermedad hematológica maligna, sin embargo, al transcurrir 24 horas esta significancia

desapareció. A diferencia de nuestro estudio otros autores han reportado una diferencia significativa al comparar pacientes con malignidades hematológicas vs. enfermedades hematológicas hereditarias, sin embargo en una población pediátrica.

En nuestro análisis de regresión logística la presencia de sepsis e hipotensión influyeron en fracaso de la transfusión. Otros autores encontraron que solamente la esplenomegalia y el uso de drogas antiplaquetarias contribuyeron a la disminución de la respuesta a la transfusión, mientras que factores adicionales incluyendo la presencia de fiebre, sangrado y sepsis no influyeron en la respuesta a la transfusión.^[13]

Mediante análisis ROC y utilizando la fórmula del CCI como referencia, se determinó la especificidad, sensibilidad y puntos de corte para cada una de las fórmulas a la hora y a las 24 horas. La fórmula de INC presentó la mayor sensibilidad y especificidad a la hora con un 100% para ambas, con un punto de corte de 29.14%. Las demás fórmulas evaluadas presentaron una sensibilidad y especificidad mayores al 95% a la hora, con sus respectivos puntos de corte. La fórmula de PPR a las 24 horas presentó mayor sensibilidad y especificidad; 95% y 100%, respectivamente, para obtener una transfusión exitosa tomando como punto de corte de 11.44%. Al analizar la fórmulas restantes obtuvimos puntos de corte de 15.7/ μ L y 17.08% para PI y INC, respectivamente, con una sensibilidad y especificidad cercanas o mayores al 90% para obtener una transfusión exitosa.

El presente hallazgo sugiere la posibilidad de uso intercambiable de las fórmulas distintas al CCI, para evaluar el éxito o fracaso de una

transfusión plaquetaria en pacientes con enfermedades hematológicas, con los puntos de corte previamente señalados.

8. CONCLUSIÓN

Se rechaza la hipótesis ya que el aumento en la cuenta plaquetaria a 1 y 24 horas en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con plaquetas obtenidas por plaquetoféresis fue mayor al esperado de 7,500 y 4,500/ μ L, respectivamente.

9. PERSPECTIVAS

1. Utilizar la fórmula del incremento corregido de la cuenta plaquetaria a la hora y a las 24 horas en cada transfusión de plaquetas es importante para determinar el éxito o fracaso de esta intervención terapéutica en cada paciente hematológico, ya que permitirá detectar la necesidad de ajustar la dosis y/o frecuencia de la transfusión plaquetaria en cada caso y de acuerdo a la circunstancia clínica.
2. La utilización los puntos de corte obtenidos de la validación de las fórmulas servirá como un procedimiento sencillo y válido de referencia para establecer la eficiencia del procedimiento.
3. Resulta de particular importancia el análisis de la respuesta a la transfusión plaquetaria en el grupo de pacientes que recibió un trasplante de células hematoprogenitoras y establecer que parámetros clínicos y de laboratorio influyen en la eficacia de la transfusión de plaquetas.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Apelseeth TO, Bruserud Ø, Wentzel-Larsen T, Hervig T. Therapeutic efficacy of platelet transfusion in patients with acute leukemia: an evaluation of methods. *Transfusion*. 2010;50(4):766-75.
2. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Murphy MF, et al. Different doses of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy or stem cell transplantation. *The Cochrane Library*. 2014;3:1-27.
3. Ferreira AA, Zulli R, Soares S, Castro Vd, Moraes-Souza H. Identification of platelet refractoriness in oncohematologic patients. *Clinics*. 2011;66(1):35-40.
4. Karafin M, Fuller AK, Savage WJ, King KE, Ness PM, Tobian AA. The impact of apheresis platelet manipulation on corrected count increment. *Transfusion*. 2012;52(6):1221-7.
5. Davis K, Slichter S, Corash L. Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of posttransfusion platelet response: problems and a solution. *Transfusion*. 1999;39(6):586-92.
6. Goldfinger D, Ziman A. Refractoriness to platelet transfusion therapy. *UpToDate*. 2013.
7. Kakaiya RM, Triulzi DJ, Wright DJ, Steele WR, Kleinman SH, Busch MP, et al. Prevalence of HLA antibodies in remotely transfused or alloexposed volunteer blood donors. *Transfusion*. 2010;50(6):1328-34.
8. Kickler T, Kennedy S, Braine H. Alloimmunization to platelet-specific antigens on glycoproteins IIb-IIIa and Ib/IX in multiply transfused thrombocytopenic patients. *Transfusion*. 1990;30(7):622-5.
9. Laundry GJ, Bradley BA, Rees BM, Younie M, Hows JM. Incidence and specificity of HLA antibodies in multitransfused patients with acquired aplastic anemia. *Transfusion*. 2004;44(6):814-25.
10. Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PH. Long-term follow-up patients with leukemia receiving platelet transfusions: identification of a large group of patients who do not become alloimmunized. *Blood*. 1981;58(5):1007-11.
11. Vassallo RR, Norris PJ. Can we "terminate" alloimmune platelet transfusion refractoriness? *Transfusion*. 2016;56(1):19-22.
12. Metcalfe P. ES07. 01 Platelet antigens and antibody detection. *Vox sanguinis*. 2004;87(s1):82-6.
13. Carr R, Hutton JL, Jenkins JA, Lucas GF, Amphlett NW. Transfusion of ABO-mismatched platelets leads to early platelet refractoriness. *British journal of haematology*. 1990;75(3):408-13.
14. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(10):776-87.
15. Levi M, Schultz M, van der Poll T, editors. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2010: © Thieme Medical Publishers.
16. Aster R. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *Journal of Clinical Investigation*. 1966;45(5):645.
17. Bishop JF, McGrath K, Wolf MM, Matthews JP, De Luise T, Holdsworth R, et al. Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. *Blood*. 1988;71(2):383-7.

18. Balduini C, Salvaneschi L, Klersy C, Noris P, Mazzucco M, Rizzuto F, et al. Factors influencing post-transfusional platelet increment in pediatric patients given hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* (08876924). 2001;15(12).
19. Ishida A, Handa M, Wakui M, Okamoto S, Kamakura M, Ikeda Y. Clinical factors influencing posttransfusion platelet increment in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation—a prospective analysis. *Transfusion*. 1998;38(9):839-47.
20. McGrath K, Bertram J, Houghton S, Boothman J, Manderson J, Minchinton R. Amphotericin B-induced injury in stored human platelets. *Transfusion*. 1992;32(1):46-50.
21. Christie DJ, Van Buren N, Lennon SS, Putnam JL. Vancomycin-dependent antibodies associated with thrombocytopenia and refractoriness to platelet transfusion in patients with leukemia. *Blood*. 1990;75(2):518-23.
22. Lannan KL, Sahler J, Spinelli SL, Phipps RP, Blumberg N. Transfusion immunomodulation—the case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2013;50(1):61-8.
23. de la Federacion DO. Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. 2012.
24. Cleemput I, Leys M, Ramaekers D, Bonneux L. Balancing evidence and public opinion in health technology assessments: the case of leukoreduction. *International journal of technology assessment in health care*. 2006;22(04):403-7.
25. SERVICES USDOHAH. FDA Guidance for Industry: Pre-Storage Leukocyte Reduction of Whole Blood and Blood Components Intended for Transfusion. 2012.
26. Union TE. Official Journal of the European Union. 2004.
27. Shehata N, Tinmouth A, Naglie G, Freedman J, Wilson K. ABO-identical versus nonidentical platelet transfusion: a systematic review. *Transfusion*. 2009;49(11):2442-53.
28. Pavenski K, Warkentin TE, Shen H, Liu Y, Heddle NM. Posttransfusion platelet count increments after ABO-compatible versus ABO-incompatible platelet transfusions in noncancer patients: an observational study. *Transfusion*. 2010;50(7):1552-60.
29. Julmy F, Ammann RA, Taleghani BM, Fontana S, Hirt A, Leibundgut K. Transfusion efficacy of ABO major-mismatched platelets (PLTs) in children is inferior to that of ABO-identical PLTs. *Transfusion*. 2009;49(1):21-33.
30. Dunstan RA, Simpson MB, Knowles RW, Rosse WF. The origin of ABH antigens on human platelets. *Blood*. 1985;65(3):615-9.
31. Josephson CD, Castillejo M-I, Grima K, Hillyer CD. ABO-mismatched platelet transfusions: strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. *Transfusion and Apheresis Science*. 2010;42(1):83-8.
32. ferizhandy Ali S. Platelet Activation in Stored Platelet Concentrates: Comparision of Two Methods Preparation. *Journal of Blood Disorders & Transfusion*. 2011.
33. Schubert P, Culibrk B, Karwal S, Slichter SJ, Devine DV. Optimization of platelet concentrate quality: application of proteomic technologies to donor management. *Journal of proteomics*. 2012;76:329-36.
34. Bikker A, Bouman E, Sebastian S, Korporaal SJ, Urbanus RT, Fijnheer R, et al. Functional recovery of stored platelets after transfusion. *Transfusion*. 2016;56(5):1030-7.
35. Murphy S, Rebull P, Bertolini F, Holme S, Moroff G, Snyder E, et al. In vitro assessment of the quality of stored platelet concentrates. *Transfusion medicine reviews*. 1994;8(1):29-36.
36. De Gaetano G. Historical overview of the role of platelets in hemostasis and thrombosis. *haematologica*. 2001;86(4):349-56.
37. Jurk K, Kehrel B. Platelets: physiology and biochemistry *Semin Thromb Hemost* 31: 381–392. Find this article online. 2005.
38. Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood*. 2008;111(3):981-6.
39. Beutler E, Lichtmar MA, Collier BS, Kipps TJ, U. S. Williams Hematology 2001.

40. Skripchenko A, Myrup A, Awatefe H, Thompson-Montgomery D, Wagner SJ. A rest period before agitation may improve some in vitro apheresis platelet parameters during storage. *Transfusion*. 2012;52(7):1433-8.
41. Whitaker B, Hinkins S. The 2011 national blood collection and utilization survey report. Rockville: US Department of Health and Human Services. 2011.
42. Burgstaler EA. Blood component collection by apheresis. *Journal of clinical apheresis*. 2006;21(2):142-51.
43. Cable RG, Edwards RL. The use of platelet concentrates versus plateletpheresis—the donor perspective. *Transfusion*. 2001;41(6):727-9.
44. Woodall WJ, Nguyen VQ, Tran MH. Evaluation of donor factors contributing to plateletpheresis yields among apheresis platelet donors. *Journal of clinical apheresis*. 2014;29(3):139-47.
45. Das S, Chaudhary R, Shukla J. Factors influencing yield of plateletpheresis using intermittent flow cell separator. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2005;27(5):316-9.
46. Chaudhary R, Das SS, Khetan D, Sinha P. Effect of donor variables on yield in single donor plateletpheresis by continuous flow cell separator. *Transfusion and apheresis science*. 2006;34(2):157-61.
47. Guerrero-Rivera S, Gutiérrez-Espíndola G, Talavera JO, Meillón-García LA, Pedraza-Echevarría M, Pizzuto-Chávez J. Hemoglobin and platelet count effect on platelet yields in plateletpheresis. *Archives of medical research*. 2003;34(2):120-3.
48. Keklik M, Eser B, Kaynar L, Sivgin S, Keklik E, Solmaz M, et al. Comparison of plateletpheresis on the Fenwal Amicus, Fresenius COM. TEC, and Trima Accel Cell separators. *Journal of clinical apheresis*. 2015;30(3):171-5.
49. Hagberg I, Akkøk C, Lyberg T, Kjeldsen-Kragh J. Apheresis-induced platelet activation: comparison of three types of cell separators. *Transfusion*. 2000;40(2):182-92.
50. Stohlawetz P, Hergovich N, Stiegler G, Eichler H, Höcker P, Kapiotis S, et al. Differential induction of P-selectin expression on platelets by two cell separators during plateletpheresis and the effect of gender on the release of soluble P-selectin. *Transfusion*. 1998;38(1):24-30.
51. Paglia G, Sigurjónsson ÓE, Rolfsson Ó, Hansen MB, Brynjólfsson S, Gudmundsson S, et al. Metabolomic analysis of platelets during storage: a comparison between apheresis-and buffy coat–derived platelet concentrates. *Transfusion*. 2015;55(2):301-13.
52. Metcalfe P, Williamson LM, Reutelingsperger CP, Swann I, Ouwehand WH, Goodall AH. Activation during preparation of therapeutic platelets affects deterioration during storage: a comparative flow cytometric study of different production methods. *British journal of haematology*. 1997;98(1):86-95.
53. Malagón A, Berges A, Bonifaz R, Bravo A, Guerra A, Dartote A. Guía para el uso clínico de la sangre. Asociación Mexicana de Medicina Transfusional AC. 2007.
54. Blajchman MA, Slichter SJ, Heddle NM, Murphy MF. New strategies for the optimal use of platelet transfusions. *ASH Education Program Book*. 2008;2008(1):198-204.
55. Miller A, Hoogstraten SM, Winkler A. Reporting Results of Cancer Treatment Cancer External Resources Chemical Abstracts Service (CAS). 1981;47:207-14.
56. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfusion*. 2009;7(2):132.
57. Wandt H, Schäfer-Eckart K, Greinacher A. Platelet transfusion in hematology, oncology and surgery. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(48):809.
58. Estcourt L, Birchall J, Lowe D, Grant-Casey J, Rowley M, Murphy M. Platelet transfusions in haematology patients: are we using them appropriately? *Vox sanguinis*. 2012;103(4):284-93.
59. Haematology BCfSi. Guidelines for the use of platelets transfusions. *Br J Haematol* 2003.

60. Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao K-J, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*. 2005;105(10):4106-14.
61. Delaflor-Weiss E, Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfusion medicine reviews*. 2000;14(2):180-96.
62. Shastry S, Chaudhary R. Clinical factors influencing corrected count increment. *Transfusion and Apheresis Science*. 2012;47(3):327-30.
63. Filip DJ, Duquesnoy RJ, Aster RH. Predictive value of cross-matching for transfusion of platelet concentrates to alloimmunized recipients. *American journal of hematology*. 1976;1(4):471-9.
64. Rebullà P. A mini-review on platelet refractoriness. *Haematologica*. 2005;90(2):247-53.
65. Rebullà P. Formulae for the definition of refractoriness to platelet transfusion. *Transfusion medicine*. 1993;3(1):91-2.
66. Heddle NM, Arnold DM, Boye D, Webert KE, Resz I, Dumont LJ. Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: a systematic review. *Transfusion*. 2008;48(7):1447-58.
67. MacLennan S, Harding K, Llewelyn C, Choo L, Bakrania L, Massey E, et al. A randomized noninferiority crossover trial of corrected count increments and bleeding in thrombocytopenic hematology patients receiving 2-to 5-versus 6-or 7-day-stored platelets. *Transfusion*. 2015.
68. Vassallo RR, Murphy S. A critical comparison of platelet preparation methods. *Current opinion in hematology*. 2006;13(5):323-30.
69. Sloand E, Yu M, Klein H. Comparison of random-donor platelet concentrates prepared from whole blood units and platelets prepared from single-donor apheresis collections. *Transfusion*. 1996;36(11-12):955-9.
70. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(7):600-13.
71. Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, et al. A randomized controlled trial comparing standard-and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood*. 2009;113(7):1564-73.
72. Hitzler WE. Single-donor (apheresis) platelets and pooled whole blood derived platelets-significance and assessment of both blood products. *Clin Lab*. 2014;60:S1-S39.
73. Mallhi R, Kumar S, Philip J. A comparative assessment of quality of platelet concentrates prepared by buffy coat poor platelet concentrate method and apheresis derived platelet concentrate method. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2015;31(4):453-9.
74. Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *British journal of haematology*. 2008;142(3):348-60.
75. Ringwald J, Duerler T, Frankow O, Zimmermann R, Zingsem J, Strasser E, et al. Collection of hyperconcentrated platelets with Trima Accel. *Vox sanguinis*. 2006;90(2):92-6.
76. Jiménez TM, Patel SB, Pineda AA, Tefferi A, Owen WG. Factors that influence platelet recovery after transfusion: resolving donor quality from ABO compatibility. *Transfusion*. 2003;43(3):328-34.
77. Klüter H, Dörge I, Maass E, Wagner T, Bartels H, Kirchner H. In-vivo evaluation of random donor platelet concentrates from pooled buffy coats. *Annals of hematology*. 1996;73(2):85-9.
78. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(5):1519-38.

79. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1962;266(18):905-9.
80. Slichter SJ HL. Thrombocytopenia: Mechanisms and management of defects in platelet production. *Clin Haematol*. 1978;7:523-39.
81. Gmur J, von Felten A, Osterwalder B, Honegger H, Hormann A, Sauter C, et al. Delayed alloimmunization using random single donor platelet transfusions: a prospective study in thrombocytopenic patients with acute leukemia. *Blood*. 1983;62(2):473-9.
82. Norol F, Bierling P, Roudot-Thoraval F, Le Coeur FF, Rieux C, Lavaux A, et al. Platelet transfusion: a dose-response study. *Blood*. 1998;92(4):1448-53.
83. Bishop J, Matthews J, Yuen K, McGrath K, Wolf M, Szer J. The definition of refractoriness to platelet transfusions. *Transfusion Medicine*. 1992;2(1):35-41.
84. Fabris F, Soini B, Sartori R, Randi M, Luzzatto G, Girolami A. Clinical and laboratory factors that affect the post-transfusion platelet increment. *Transfusion science*. 2000;23(1):63-8.
85. Böck M, Muggenthaler KH, Schmidt U, Heim M. Influence of antibiotics on posttransfusion platelet increment. *Transfusion*. 1996;36(11-12):952-4.

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Karina Elizabeth Vázquez Hernández

Candidata para el Grado de Maestría en Laboratorio de Hematología

Tesis “EVALUACIÓN DEL INCREMENTO CORREGIDO DE LA
CUENTA PLAQUETARIA EN PACIENTES CON
ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS TRANSFUNDIDOS
CON PLAQUETAS OBTENIDAS POR AFÉRESIS”

Campo de estudio: laboratorio de hematología

Biografía:

Datos personales: nacida en Navojua, Sonora el 17 de Septiembre de 1990.

Educación: egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Químico Clínico Biólogo en 2013 con mención honorífica.